FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947

THÈSE

N° 207

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles VILLEMANT

Né le 26 décembre 1920, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 17 *avril* 1947

HISTORIQUE DU DIAGNOSTIC ET DE LA THERAPEUTIQUE DES MENINGITES PURULENTES

Président : M. BINET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles VILLEMANT

Né le 26 décembre 1920, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 17 *avril* 1947

HISTORIQUE DU DIAGNOSTIC ET DE LA THERAPEUTIQUE DES MENINGITES PURULENTES

Président : M. BINET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	CADENAT (F.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MONDOR (H.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
Cliniques médicales — Bichat	LAROCHE (G.)
Cliniques médicales — Cochin	MOREAU (R.)
Cliniques médicales — Pitié	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales — Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LEVY-SOLAL (E.)
Cliniques obstétricales — Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Génétique	LAMY (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventine	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)

	MM.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F .)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.
Anatomie	CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch. DEBEYRE (J.) DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) Pr. s. ch. BUSSER (F.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.) NEVOT (A.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Chimie médicale	ETTORI (J.) Pr. s. ch. JAYLE (M.-F.) Pr. s. ch. SCHAPIRA (G.)
Dermato-syphiligraphie	DEGOS (R.)
Histologie	BULLIARD (H.) Pr. s. ch. COUJARD (R.) DESCLAUX (P.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)
Hygiène	BOYER (J.) DEPARIS (M.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) GAULTIER (J.)
Neurochirurgie	N...
Neurologie	SEZE (S. DE)
Obstétrique	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) RAVINA (J.) VARANGOT (J.)
Ophtalmologie	OFFRET (G.) DESVIGNES (P.)
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN (E.) Pr. s. ch. MADURO (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale ff	CHABAUD
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.) LAURENCE (G.) LEGER (L.) OLIVIER (Cl.) PADOVANI (P.) POILLEUX (M.) ROUX (M.) RUDLER (J.-C.) VERNE (J.-M.)
Pathologie expérimentale	MERKLEN (P.)
Pathologie médicale	BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DECOURT (J.) DOMART (A.) DREYFUS (G.) FAUVERT (R.) HAMBURGER (J.) KOURILSKY (R.) MAURIC (G.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.)
Pédiatrie	LAPLANE (R.) MARIE (J.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) Pr. s. ch. CHEYMOL (J.-H.)
Physiologie	BARGETON (D.) PARROT (J.-L.)
Physique médicale	DOGNON (A.) Pr. s. ch. DJOURNO (A.) GOUGEROT (L.)
Psychiatrie	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	PERRAULT (M.) chargé d'enseign.
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.) MENEGAUX (G.) PATEL (J.) SICARD (A.)
Clinique médicale	BOULIN (R.) BROUET (G.) CACHERA (R.) GARCIN (J.) HAGUENAU (M.) LENEGRE (J.)

	MM.
Clinique médicale	MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
Clinique obstétricale	DIGONNET (L.) ECALLE (G.) LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique O.R.L.	
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

	MM.
Secrétaire de la Faculté	MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

Qui nous a permis de poursuivre nos études.

A MA MERE

Qui nous a été d'une grande aide morale.

A MA FIANCEE

Pour qui est fait ce travail, départ dans la vie.

A Monsieur le Professeur Léon BINET

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur de présider cette thèse.

Au Docteur R. MARTIN

Qui nous a facilité nos recherches.

Au Docteur B. SUREAU

Qui nous a aidé.

Au Docteur COURCHET

Qui nous a orienté pendant nos études.

INTRODUCTION

René MARTIN reproduisait dans son livre sur la pénicilline cette phrase de PASTEUR :

« Si vous êtes jaloux de la part que votre pays peut revendiquer dans l'épanouissement de ces merveilles, prenez intérêt, je vous en conjure, à ces demeures sacrées que l'on désigne du nom expressif de laboratoires. Demandez qu'on les multiplie et qu'on les orne : ce sont les temples de l'avenir de la richesse, du bien-être. C'est là que l'humanité grandit, se fortifie, et devient merveilleuse. Elle y apprend à lire dans les œuvres de la nature, œuvres de progrès et d'harmonie universelle, tandis que ses œuvres à elle, sont trop souvent celles de la barbarie, du fanatisme et de la destruction. »

Laboratoires ! Combien de fois ce terme n'évoque-t-il pas en France un réduit poussiéreux et sombre, négligé ? Les chercheurs qui y travaillent ne sont guère considérés, car ils ne cherchent pas la gloire, absorbés qu'ils sont par leurs travaux.

Est-ce de ces pièces qu'on peut attendre d'importantes découvertes ? et qu'y fait-on ? Des recherches destinées les unes à faciliter et à préciser le diagnostic, les autres à aider les médecins dans leur thérapeutique. Ces recherches sont-elles importantes et les résultats confirmeront-ils la pensée de PASTEUR ? Telles sont les réflexions que nous a suggérées cette phrase de PASTEUR.

Il fallait trouver une affection dans laquelle cette influence se sera particulièrement fait sentir. Les méningites purulentes semblaient devoir nous permettre de résumer les différentes grandes méthodes thérapeutiques anti-infectieuses qui avaient vu le jour depuis cinquante ans.

Cette étude des méningites nous permettra en outre d'étudier l'apport du laboratoire dans le diagnostic et l'étiologie d'une

affection, bases indispensables à toute méthode thérapeutique efficace.

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail :

1° Succinctement l'évolution du diagnostic des atteintes méningées, nous cantonnant dans l'étude des méningites purulentes aiguës.

2° L'évolution thérapeutique :

— avant la sérothérapie;
— la sérothérapie;
— les traitements adjuvants;
— la sulfamidothérapie;
— les dérivés azoïques;
— les dérivés sulfamidés purs;
— la pénicillinothérapie.

Pour chacune de ces périodes, nous étudierons en premier lieu les principales recherches qui ont amené la nouvelle méthode thérapeutique, puis les principales applications cliniques qui en ont été faites, et exposerons enfin les résultats obtenus.

Nous nous étions proposés de mettre en parallèle un travail identique sur la méningite tuberculeuse. Mais nous avons dû y renoncer. Nous espérons néanmoins que les brillants résultats obtenus dans les méningites purulentes aiguës, considérées comme mortelles il y a cinquante ans, pourront également être obtenues dans la méningite tuberculeuse, actuellement mortelle dans la presque totalité des cas.

DIAGNOSTIC

Durant des siècles, la confusion était complète entre les lésions des méninges et les lésions encéphaliques, entre les troubles liés à une lésion anatomique et ceux dépendant d'une affection psychique. Faisaient partie du même ensemble les crises convulsives de l'éclampsie, le coma urémique, les réactions méningées des maladies infectieuses, la méningite tuberculeuse et la méningite aiguë purulente.

Aucun tableau clinique n'était alors attribué à la méningite et toutes ces affections étaient groupées sous le terme de phrénésie surtout, ou encore de fièvre cérébrale, de céphalée, ou céphalgie persistante. Comme toute première description, DUCHOSAL relève les passages suivants d'HIPPOCRATE, de MORBIS, livre III, chap. I :

> « Lorsque le cerveau sous le coup d'une inflammation augmente de volume, il y a douleur à la tête, mais elle est plus forte dans la partie où l'inflammation sévit. Elle existe aussi aux tempes, le malade entend des bourdonnements, l'ouïe devient obtuse, les vaisseaux sont tendus et battent. La fièvre et le frisson se déclarent mais la douleur ne diminue pas, elle a seulement quelques rémissions lorsque la fièvre s'exaspère... Cette maladie est funeste, l'on ne peut juger à quel jour la mort aura lieu »

et dans le livre II :

> « Si de l'eau se produit dans le cerveau, il y a douleur violente au synciput et aux tempes, quelquefois dans d'autres parties de la tête, il y a de temps en temps du frisson, de la fièvre ; la région des yeux est douloureuse, la vue s'obscurcit, la pupille est déformée, il y a diplopie. Si le malade se lève, il a des vertiges ; il ne peut supporter l'impression du vent, de la lumière. Les oreilles bourdonnent, il vomit de la salive, de la pituite et quelquefois des aliments. »

DUCHOSAL est d'avis de considérer ces descriptions comme étant celles de ce que, lui, appellera plus tard l'hydrocéphalie aiguë.

D'importantes épidémies sévirent durant les XVI^e^ et XVII^e^ siècles et permirent à certains auteurs de constituer un vaste ensemble clinique dominé par les signes suivants que signale OZANAM (« Histoire des maladies épidémiques », tome II) à propos d'une épidémie survenue en 1503 : céphalgie violente avec pulsations des artères temporales, rougeur du visage, cardialgie et anxiété précordiale, insomnie, délire, toux, crachements de sang et convulsions.

Cadre suffisamment vaste, nous semble-t-il, mais dans lequel d'autres auteurs introduisirent également les maladies s'accompagnant de raideur générale des membres, de coma, de prostration.

Les épidémies durant le XVI^e^ siècle furent nombreuses et importantes, en particulier durant l'année 1545, et, frappant surtout les jeunes adultes, elle reçut le nom de trousse-galant. Autre épidémie en 1580, elle fut dénommée céphalée épidémique.

Casimir BROUSSAIS, dans sa thèse inaugurale de 1843, parlant des constatations d'OZANAM, remarque que cette céphalée épidémique, combinée avec une épidémie catarrhale, enleva 10.000 personnes à Rome, 12.000 à Venise et 2.000 à Madrid.

A propos de l'épidémie de 1545, OZANAM a mis en évidence, précise VAUDREMER dans sa thèse, les deux périodes d'excitation et de coma, en écrivant :

« C'était une fièvre amphimérine, s'exacerbant le soir avec veilles continuelles, délire phrénétique ou soporosité profonde qui dégénérait en léthargie mortelle. »

Tous ces symptômes pouvaient englober une imposante quantité d'affections d'origine diverse et ceci s'expliquera facilement lorsqu'on se rendra compte combien ont été indispensables, pour mettre à jour le chapitre de méningites, les recherches anatomo-pathologiques, microbiologiques et chimiques, la première à peine ébauchée à cette époque, les deux autres totalement inconnues.

Voici, donnés par OZANAM, les renseignements anatomo-pathologiques obtenus par l'examen des méninges :

— injection du cerveau et de ses membranes ;

— léger épanchement séreux;

et il ne semble pas qu'il y ait d'autres auteurs qui se soient appliqués à faire des recherches plus approfondies.

Il est évident que toute cette période se terminant au début du XVIII^e^ siècle, est essentiellement dominée par une confusion

complète de tous les syndromes nerveux, traduction des lésions organiques de tout l'arbre nerveux ou expression extérieure de troubles psychiques. Les auteurs étaient surtout frappés par l'extériorisation de la maladie, par ce délire, ces convulsions, ce coma (phrénésie), par l'expulsion de vers (fièvre vermineuse), par la fréquence avec laquelle les jeunes adultes étaient atteints (trousse-galants) et les recherches anatomo-pathologiques n'étaient pas assez poussées pour qu'ils puissent rapporter ces états pathologiques à une lésion déterminée. Cette agitation du corps que sont les convulsions, du psychisme qu'est le délire, avaient peut-être même pour beaucoup d'entre eux une signification toute autre, que le retentissement d'une lésion organique. Nous avons, à l'époque actuelle, beaucoup réduit le domaine de l'anorganicité dans les états de convulsions et d'agitation, pour ne la garder que dans l'hystérie ou l'agitation maniaque. N'a-t-on pas réduit le cadre des crises épileptiques sans cause organique. Mais au XVI^e siècle, ces convulsions, ce coma pour lequel les recherches chimiques nous sont actuellement indispensables, n'étaient-ils pas pour les « archiiatres » de cette époque, sans base organique, pour beaucoup d'entre eux du moins ? et cette opinion ne les empêchait-elle pas de rechercher la lésion organique ? N'était-elle pas suffisante pour arrêter cet élan qui leur aurait permis de constater d'autres modifications que celles que nous signale OZANAM :

— l'injection du cerveau et de ses membranes;
— le léger épanchement séreux.

Cette absence de toute symptomatologie précise permit à RILLIET et BARTHEZ d'écrire dans leur traité :

> « Ce n'est pas toutefois dans les ouvrages des anciens ou même dans ceux des médecins des siècles les plus rapprochés du nôtre, que l'on peut trouver des éléments de la question qui nous occupe. HIPPOCRATE, GALIEN, CELSE, RAZES ne nous fournissent pas plus de documents sur ce sujet que WILLIS, HARRIS, HOFFMANN, STOLL, CULLIN. »

Et plus loin :

> « Les auteurs anciens n'ont pas tracé une description complète de l'hydrocéphalie aiguë, mais on retrouve disséminés, dans les ouvrages d'HIPPOCRATE, de MERCURIALIS, de BONNET, de SENNERT, de MORGAGNI de BORSIERI, quelques passages qui marquent que l'existence de cette maladie ne leur avait pas complètement échappé. »

A la même date (1843), Casimir Broussais dans son « Historique des épidémies de méningites cérébro-spinales des années 1837 à 1842 dans l'armée » écrivait :

> « Nous réclamons ici l'indulgence des juges et de nos confrères, car la tâche était difficile et nous n'avions pas de modèles. En effet, c'est à peine si l'on trouve dans l'histoire médicale des temps antérieurs, des indices certains de cette maladie. »

Ce vide, à peu près complet, qui marque l'histoire des méningites jusqu'au début du XVIII^e^ siècle, commença à être comblé dans le courant du XVIII^e^ siècle. C'est ce que notent Rilliet et Barthez, Vaudremer. Les travaux d'auteurs français et étrangers commencent à être plus nombreux, sans toutefois qu'il en ressorte un ensemble précis relatif à une lésion nettement définie. Ce manque de précision se traduit par la diversité des termes qui, durant ce siècle, désigne cette affection. Il serait fastidieux de les nommer tous, et de la longue liste nous retiendrons les suivants :

— l'*eclampsia ab hydrocephalo* de Sauvages;

— l'hydrophysie des ventricules du cerveau de Whytt (1768), Fothergill (1772), Ludwig (1774) et Murray;

— la fièvre hydrocéphalique de Mac Bride;

— la fièvre cérébrale de Chardel, Collmet, Gardien, Capuron;

— l'hydrocéphalite de Brachet.

En 1701 Duverney jeune, en 1718 J.-L. Petit, en 1732 André de Saint-Clair, en 1733 Paisley publièrent des observations assez détaillées, bien qu'assez imprécises, de méningites, observations dans lesquelles la symptomatologie était plus étudiée que celle des siècles précédents. Ils signalèrent la fréquence de la coexistence de l'hydrocéphalie avec les tubercules pulmonaires et mésentériques. Ce fut un début d'orientation pathogénique, poursuivi par Sauvages qui, en 1763, remarqua la fréquence de cette affection chez les scrofuleux, par Whytt en 1768, Fothergill en 1771, Ludwig en 1774, Odier en 1779 et Quin en 1780 qui, écrivent Rilliet et Barthez,

> « démontra que l'hydropisie n'était pas le phénomène essentiel de l'hydrocéphalie, mais que cette maladie devait son origine à une accumulation morbide de sang dans les vaisseaux du cerveau qui,

quelquefois, s'élève jusqu'à un certain degré d'inflammation, ce qui produit souvent mais non pas toujours, un épanchement d'eau avant la mort ».

Le XVIII[e] siècle, avec les auteurs que nous venons de citer, ne semble pas avoir pu restreindre le nombre d'affections comprises dans le vaste ensemble symptomatique des siècles précédents, mais par une étude plus poussée des lésions, a contribué à l'évolution de la pathologie méningée qui devait prendre son plein essor vers 1840 avec les travaux de GUERSANT, de PAPAVOINE, puis de RILLIET et BARTHEZ.

Dès le début du siècle, on note de nombreux travaux; en 1802, HOPFENGARTNER différencie l'hydrocéphalie aiguë, dont on précisera plus tard la nature tuberculeuse, de la méningite que RILLIET et BARTHEZ appellent simple ou franche, c'est-à-dire de la méningite aiguë. HOPFENGARTNER dans son traité « Untersuchungen über die Gehirnwassersucht », insiste sur la rapidité de début de la méningite survenant sans symptômes précurseurs et marqué par de la céphalée et des douleurs abdominales; le second jour, l'enfant est alité puis l'intensité de la maladie ne cesse de croître, ne laissant aucune période de rémission. La constipation est marquée, le coma arrive, précédant de peu la mort. HOPFENGARTNER relate les résultats de l'autopsie qui lui ont permis de découvrir une inflammation des méninges sur toute leur étendue, dans les anfractuosités, sur les circonvolutions, l'épaississement des membranes et la tuméfaction des vaisseaux.

Le travail de cet auteur a tendance à préciser le tableau de la méningite, il a de plus déjà amorcé la différenciation qui se fera définitivement, trente ans plus tard, entre la méningite d'origine tuberculeuse et les méningites d'autre étiologie.

En 1820, après COINDET qui admet l'inflammation particulière des parois ventriculaires, MATTNEY donne la description suivante :

« Céphalgie plus ou moins vive, léger mal de cœur, mouvements spasmodiques des membres, aspect brillant des yeux, délire sourd tranquille, quelquefois furieux chez les adultes, contraction des pupilles, pouls fréquent, serré, perte de connaissance, assoupissement. Après la mort, épanchement gélatineux sur la surface du cerveau, rarement dans les ventricules. » (*Mémoire sur l'hydrocéphalie.*)

En 1885, JAHN fournit les données anatomo-pathologiques suivantes :

— injection du cerveau et de ses membranes;

— fermeté de la pulpe;

— effusion de lymphe de couleur blanchâtre et blanc-grisâtre dans les anfractuosités et le long des vaisseaux;

— absence d'épanchement séreux ventriculaire.

C'est en 1843 que RILLIET et BARTHEZ publièrent une étude approfondie de la méningite dans laquelle sont nettement précisés et le tableau de la méningite et les caractères différentiels permettant de séparer la méningite aiguë de la méningite tuberculeuse, différenciation déjà entrevue en 1827 par GUERSANT qui « n'avait pas considéré les granulations comme de véritables tubercules », par PAPAVOINE, par RUFZ, FABRE et CONSTANT.

Dès lors, le tableau de la méningite est défini, que ce soit celui de la méningite aiguë que nous étudierons maintenant, que ce soit celui de la méningite tuberculeuse à laquelle nous ne pouvons pas nous arrêter dans ce travail.

> « Nous démontrerons jusqu'à l'évidence que la méningite franche et la méningite tuberculeuse diffèrent entièrement. ... La méningite franche est aussi différente de la méningite tuberculeuse que la pneumonie est différente de la phtisie pulmonaire. »

Nous terminerons l'étude de cette période en soulignant ce qu'a écrit VAUDREMER dans sa thèse :

> « Ici finit la période de cet historique que nous pourrions désigner sous le nom de période de confusion. »

*
**

En 1843, parut donc le traité de RILLIET et BARTHEZ.

Nous le disions plus haut, les auteurs ont bien mis en évidence la distinction qu'il y avait à faire entre la méningite aiguë qui :

> « a seule sa place dans la grande classe des phlegmasies au même titre que la pleurésie et la péritonite »

la méningite tuberculeuse

> « qui représente toutes les affections subaiguës de l'encéphale »

et les réactions méningées

> « troubles des fonctions cérébrales sans lésion de l'organe central de l'innervation... Le système nerveux réagit à la moindre sollicitation ; ainsi l'on voit naître et se développer l'appareil symptomatique d'une affection cérébrale sous l'influence d'une maladie de l'estomac ou des intestins, d'une fièvre typhoïde, d'une simple indigestion, d'une dentition difficile, de certaines formes de pneumonie et de pleurésie, de la coqueluche, de la maladie vermineuse ».

Nous ne pouvons pas admettre toutes les conclusions de ces auteurs; nous savons en particulier que toutes les affections subaiguës de l'encéphale ne sont pas d'origine tuberculeuse, et que toutes les méningites survenant au cours de la pneumonie ne sont pas de simples réactions méningées, mais ce classement marque un progrès indéniable sur la représentation que se faisaient les auteurs des siècles précédents des méningites.

La symptomatologie fut, en même temps, précisée et en particulier toutes les convulsions ne firent plus partie du tableau de la méningite franche :

> « Dans ces derniers temps, les affections convulsives ont été envisagées à un nouveau point de vue et considérées non plus comme un symptôme mais bien comme une maladie complète, c'est-à-dire une affection qui s'accompagne d'une réaction soutenue de tous les appareils de l'économie et qui, au lieu de reconnaître des lésions organiques pour causes, les tient au contraire sous sa dépendance... Quelle que soit la manière d'envisager la question, elle ne change rien à la place que nous avons assignée à l'éclampsie. »

La céphalgie, maximum dès le début, ne disparaît que lors de la perte de connaissance du malade; l'anxiété, l'agitation, la somnolence, le coma sont étudiés ainsi que les convulsions, fréquentes chez les enfants du premier âge, plus rares ensuite, survenant deux à trois jours avant la mort. L'auteur insiste sur la raideur du tronc et des membres s'accompagnant de rachialgie, la photophobie, le facies coloré et le regard fixe, sur la température, sur le pouls,

> « souvent petit, mais il n'est jamais lent »,

réfutant l'avis de HOPFENGARTNER pour lequel, dès le premier jour :

> « le pouls est très petit et lent ».

Il attache une grande importance aux vomissements qui

« manquent très rarement »

ce qui est contraire à l'opinion de l'auteur allemand :

« les vomissements manquent ».

La respiration est irrégulière, la constipation est nette, quoique moindre que celle de la forme tuberculeuse. Terminant leur tableau clinique, les auteurs signalent les différentes formes convulsives des très jeunes enfants, phrénétique ou comateuse, secondaires (pneumonie, mal de BRIGHT, scarlatine, abcès, fracture du crâne), épidémique pour laquelle on peut lire :

« A plusieurs reprises la méningite a sévi épidémiquement en Europe, mais ses atteintes n'ont jamais été plus fréquentes que ces dernières années.
Depuis 1837, cette funeste maladie a décimé les garnisons de Bayonne, Versailles... sans épargner la population mais en frappant de préférence les adultes aux jeunes... mais il ne faut pas croire que toutes les relations qui portent le titre de fièvre cérébrale ou d'hydrocéphale épidémique aient pour objet notre méningite franche. »

C'est la première fois que, dans la littérature, sont éliminées les convulsions des maladies éruptives, les hémorragies méningées, l'hémorragie cérébrale, la congestion cérébrale.

Les caractères anatomo-pathologiques sont mis en relief :

« Dans la méningite franche, la pie-mère et quelquefois l'arachnoïde de la convexité ou des ventricules sont enflammées, le plus ordinairement dans une grande étendue et infiltrées de pseudo-membranes ou de produits purulents liquides. Cette inflammation ne s'accompagne d'épanchement ventriculaire que par exception. »

La dure-mère est tendue et congestionnée, la couche purulente siège toujours dans la pie-mère, l'arachnoïde est saine, la pie-mère turgescente et plus dure, la substance cérébrale « parfois » ramollie.

Cette étude très détaillée n'avait cependant pas encore conquis le corps médical et nombreux étaient les auteurs qui niaient l'autonomie de la méningite franche. Celle-ci fut négligée par DELCOUR, par TROUSSEAU qui

« donne le nom de fièvre cérébrale aux différentes maladies aiguës de l'encéphale chez les enfants et ne cherche pas à les distinguer les unes des autres » ;

par BOUCHUT et BASSIER qui prétendent que :

« les caractères anatomiques de la méningite simple sont à peu de chose près les mêmes que ceux de la méningite tuberculeuse et que ce ne sera pas laisser une grave lacune dans notre ouvrage, que de ne pas y donner la description complète de la méningite simple. D'ailleurs pour y suppléer il suffirait de séparer dans l'histoire de la méningite tuberculeuse tout ce qui se rattache à l'élément tuberculeux de ce qui concerne l'élément phlegmasique, car cette maladie résulte de l'alliance de ces deux éléments morbides ».

Malgré ces oppositions, réflexe normal, la conception de l'individualité de la méningite franche était établie et le tableau clinique précisé. Mais l'étiologie, elle, n'était pas comprise par les auteurs. RILLIET et BARTHEZ admettent que :

« les causes de la méningite sont encore enveloppées d'une assez grande obscurité »

et font intervenir l'insolation, la disparition brusque des maladies chroniques du cuir chevelu, les coups, les chutes. Casimir BROUSSAIS, en 1843, insiste sur les causes prédisposantes : la fatigue, l'encombrement des salles de militaires, l'arrivée récente à la caserne, la nostalgie, déjà signalée par PINGRESSON en 1823, l'excitation morale, le soleil printanier. Mais la cause réelle lui échappe et il s'en rend compte :

« Il est possible, il est probable que toutes ces causes appréciables n'agissent qu'en prédisposant l'organisme à la maladie et que quelque chose d'inconnu dans l'air imprime un jour à ces influences une vertu particulière ; mais cette cause ne se laisse pas saisir et comme les progrès de la médecine moderne ne permettent pas de s'attacher à la recherche des causes inaccessibles et de mettre les produits de notre imagination à la place des résultats d'une observation positive, nous nous abstiendrons complètement de toute discussion sur une prétendue cause spécifique. »

Malgré cette abstention qui semble toute théorique, le passage suivant, réfutant l'expression proposée par CAYOL de « fièvre nerveuse », révèle la voie de recherche dans laquelle s'est engagée la médecine :

« Qu'est-ce qu'une fièvre nerveuse en présence de ces collections purulentes sous-arachnoïdiennes ? c'est un mot, rien de plus ; le réel, c'est la méningite suppurante. Voilà ce qu'il est impossible de ne pas admettre, à moins que l'on ne soit déjà las de la voie de positivisme, et d'exactitude dans laquelle s'engage de plus en plus de nos jours la médecine. Il ne devrait point y avoir de relâche pour nous jusqu'à ce que nous fussions parvenus à découvrir le siège du mal et le genre de la lésion, à en pénétrer la nature. »

Malgré l'avis de BÉCHET qui, en 1852, dans son livre « De la méningite purulente épidémique », ne croit pas à la nature inflammatoire de la maladie, ni n'accorde une bien grande confiance à l'étude anatomo-pathologique qu'il

« ne croit pas capable de donner le nom des substances qui auraient sauvé les malades »

et qui avoue

« que la cause première est insaisissable ».

La voie du positivisme a été suivie et c'est ainsi qu'en 1875 s'ouvre une nouvelle ère annoncée par les premières recherches microbiologiques. Pour terminer cette troisième période, citons à nouveau VAUDREMER :

« C'est donc à cette date que nous pensons pouvoir classer le début de la quatrième période de notre historique. »

*
**

En 1875, la méningite constituait un tableau clinique sur lequel les différents auteurs étaient d'accord. Sortie de son ensemble de phrénésie et d'hydrocéphalie aiguë, cette affection répondait à des données anatomiques précises auxquelles correspondait une symptomatologie nette. BOUCHUT admettait deux formes : une forme congestive avec des troubles fonctionnels liés à des réactions vaso-motrices, contractions réflexes, ayant leur point de départ dans le grand sympathique et une méningite vraie. BOUILLAUD admettait un foyer de départ (lésions de l'oreille et de l'apophyse mastoïde par exemple) et la propagation de l'infection. Il en était de même de GRISOLLE, pour qui il existait une résorption putride à partir d'un foyer pneumo-

nique. Mais la cause essentielle leur échappait toujours, la nature microbienne des inflammations n'ayant pas encore été mise en évidence.

Et c'est cette ère microbiologique, à laquelle VAUDREMER fait allusion, qui va permettre d'approfondir l'étude clinique et étiologique de la méningite pour, progressivement, non plus se rapporter à trois types d'atteinte méningée, en bloc, mais les étudier chacun en détails, révéler les origines multiples qui régissent chacun des groupes connus : le méningisme d'une part, la méningite tuberculeuse que nous n'étudierons pas d'autre part, les méningites purulentes enfin qui, à l'époque de RILLIET et BARTHEZ, semblaient être toutes de même origine et que, de nos jours, nous avons scindées en de multiples sous-branches.

VAUDREMER écrit :

> « On commençait à penser aux infections générales. M. HALLOPEAU, dans un article publié dans la *Revue des Sciences Médicales* (1876), exposait deux théories de Paris et de Montpellier sur la pneumonie, maladie locale, et sur la pneumonie, maladie générale ; il citait les idées de HUXMANN et HOFFMANN pour lesquels la pneumonie est une fièvre qui se localise aux poumons, celle de DUPRÉ sur la fièvre catarrhale (1860), celle de MAROTTE, de Paris, qui disait qu'il existait une maladie générale analogue à la fièvre synoque et que ces deux affections ne se distinguaient l'une de l'autre que par la localisation accessoire sur le poumon de la pneumonie, qui ne venait jouer là qu'un rôle secondaire. »

Nous voyons s'ébaucher là, le rôle de la septicémie dans les méningites.

A partir de 1875, la microbiologie est donc reine; elle permet à cette affection, dont le tableau clinique était précisé, de s'enrichir d'une étiologie précise ou plus exactement de plus en plus précise, et nous nous servirons de la thèse de VAUDREMER pour faire le point en 1893.

Le tableau clinique, lui, n'a pas changé; seuls quelques détails sont à préciser ou quelques points mis plus en évidence : la forme latente au cours de la pneumonie, la contracture de la nuque retrouvée huit fois sur dix, le soulèvement de la fontanelle antérieure chez le nourrisson. L'étiologie, elle, par contre, s'est fortement enrichie. En 1887, NETTER examinant le pus lors des autopsies, incrimine comme agents pathogènes, le pneumocoque, le streptocoque, un diplococcus intra-cellulaire non déter-

miné, un bacille morbide ressemblant au bacille typhique, un bacille gros, encapsulé, ressemblant au Friedlander.

VAUDREMER, en 1893, reconnaît les cinq méningites purulentes suivantes :

— la méningite à pneumocoque;
— la méningite à bacille d'Eberth;
— la méningite à streptocoque;
— la méningite à staphylocoque (dont il signale la rareté);
— la méningite à colibacille.

Ces tableaux le montrent, à cette époque, le méningocoque n'avait pas encore droit de cité.

« A l'étranger, on discute avec une certaine vivacité sur cette question de savoir s'il n'y aurait pas un bacille spécial de la méningite cérébro-spinale. »

Cependant, dès 1886, FOA et UFFREDUZZI avaient mis en évidence, dans quatre cas de méningites cérébro-spinales, des diplocoques allongés en forme de lancette, se différenciant tout à fait du pneumocoque par culture sur bouillon et gélatine. Mais ces travaux n'ont pas encore réuni l'adhésion de tous les médecins :

« Ces deux auteurs pensaient pouvoir admettre, à côté du pneumocoque de FRAENKEL, comme agent de la méningite, ou à l'exclusion de celui-ci, nous ne savons pas nous prononcer sur ce point, un bacille spécial : le méningocoque... La méningite à pneumocoque est le plus souvent une méningite cérébro-spinale. Quant à la méningite cérébro-spinale épidémique, elle reconnaît inversement dans son apparition, comme cause la plus ordinaire, le pneumocoque de TALAMON-FRAENCKEL, avec des formes un peu différentes, mais qui ne sauraient être telles qu'on puisse créer avec elles des classes et des sous-classes. »

De même DUPRÉ, dans « Les Méningites », écrit en 1894 :

« De toutes les affections qui peuvent atteindre les enveloppes du névraxe, les plus fréquentes sont la syphilis, la tuberculose ; parmi les infections pyogènes, une mention particulière est due à l'infection pneumococcique, dont relèvent, non seulement les complications méningées de la pneumonie, mais beaucoup de méningites sporadiques, sans pneumonie, et la méningite cérébro-spinale. »

Cet auteur relève vingt-sept fois cette étiologie sur quarante et une méningites purulentes. Malgré tout, l'étiologie des méningites est, à cette époque, assez diverse : les méningites secon-

daires survenant au cours de maladies générales (pneumonie, fièvre typhoïde, affections à colibacille, endocardites, infections puerpérales, grippe), les méningites secondaires à une affection locale (voies aériennes supérieures, furoncles du nez, de la lèvre, amygdalites, abcès rétro-pharyngien, lésions oculaires, auriculaires). Enfin, il est des méningites secondaires à des maladies générales dues à des microbes non encore décrits :

> « Nous n'osons pas, dans cette dernière classe étiologique, affirmer qu'il y ait des méningites scarlatineuses rubéoliques, varioleuses. L'hésitation dans ce cas ne peut être évitée à cause de ce fait que la vérification bactériologique de la lésion est impossible. »

Et c'est, en effet, l'absence de la ponction lombaire qui nuit au médecin pour porter un diagnostic au lit du malade. Car malgré tous leurs efforts, les auteurs n'ont pas pu trouver des différences cliniques suffisantes entre les variétés de méningites purulentes pour pouvoir incriminer tel ou tel microbe, et malgré les progrès qui ont été réalisés en dissociant les différentes étiologies des méningites, le médecin devant le malade ne pouvait encore que constater qu'il existait une méningite, sans doute purulente, mais devait attendre l'autopsie pour préciser le germe en cause. DUPRÉ, en 1894, pouvait écrire :

> « Cependant cette notion de pluralité des méningites devient en clinique d'une application plus discutable et moins légitime. L'analyse la plus minutieuse des symptômes reste ici impuissante à donner les éléments d'une classification clinique des méningites fondée, comme celle des pleurésies purulentes dans l'intéressante étude de COURTOIS-SUFFIT, sur la nature des espèces bactériologiques pathogènes. »

La ponction lombaire a permis de faire ce que nous appellerons le dernier pas dans le problème du diagnostic de la méningite, donnant la possibilité de prélever le pus durant la vie et de le faire examiner.

Imaginée en 1891, par QUINKE, dans un but thérapeutique, la ponction lombaire, écrit BAUMEL dans son « Bilan thérapeutique de la ponction lombaire », était en 1893 à peu près complètement tombée dans l'oubli en tant que moyen thérapeutique. Par contre, à cette date, par suite des travaux de WIDAL et plus tard ceux de A. SICARD et RAVAUT, la rachicenthèse prenait une réelle valeur diagnostique.

Sans elle, sans justement l'indication précise et indispensable fournie au lit du malade, RILLIET et BARTHEZ auraient eu raison, qui écrivaient en 1853 :

> « Nous sommes loin d'être partisans des distinctions trop minutieuses ; mieux que personne nous savons qu'au lit du malade les divisions scolastiques ne sont pas aussi tranchées que dans les livres et que le diagnostic n'a rien à gagner à trop de subtilité. »

Or nous verrons toute la valeur qu'ont prise ces distinctions « trop minutieuses » permettant de faire un diagnostic très précis qui, sans la ponction lombaire, n'aurait pu être fait que *post-mortem*. Bien que trop tard pour le malade, il eût, en effet, été porté car l'étude microbiologique des méningites progressait.

Nous avons vu quels étaient déjà les microbes mis en cause par VAUDREMER et, en 1893, le plus important n'était pas encore reconnu : le méningocoque, découvert par WEICHSELBAUM en 1886. En 1900, ce germe semble prendre de plus en plus d'importance aux yeux des cliniciens. A la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 11 mai 1900, A. NETTER le mentionne normalement dans des observations de méningite cérébro-spinale. Mais il ne semble pas qu'il soit encore admis par tout le monde, puisque, en 1906, dans un article paru dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, VAN STEENBERGHE et GRYSEZ écrivent :

> « Dans certains cas qui ne laissent aucun doute au point de vue clinique, on a pu trouver des microbes très dissemblables (méningocoque de WEISHSELBAUM, pneumocoque, diplocoque à caractères peu précis), pourtant parmi ces microbes, le méningocoque est celui qui paraît à l'heure actuelle un des agents le plus fréquent de l'infection typique. »

Et plus loin :

> « Tous ses caractères sont semblables à ceux que WEICHSELBAUM et ses élèves ont attribué aux cultures de *diplococcus intracellularis meningitidis*. Nous avons observé, comme BÉTHENCOURT et LEPIERRE, dans les cultures et *in vivo*, une auréole à peine accusée, beaucoup moins nette que la capsule du pneumocoque et très difficile à déceler. »

Les auteurs allemands reconnaissent ce microbe comme spécifique de la méningite cérébro-spinale épidémique. JOCHMANN, en mai 1906, le confirme, excluant toute intervention du germe de JAGER.

En 1906, le méningocoque est donc considéré comme le principal agent pathogène de la méningite cérébro-spinale. Nous verrons, dans le chapitre thérapeutique, quels progrès cette découverte, ou plutôt l'approbation qu'a reçue cette étiologie, a fait faire au traitement. Mais ce traitement, la sérothérapie, s'étant montré inefficace dans certains cas, les bactériologistes ont étudié de plus près ce microbe et ainsi, à la suite des travaux de DOPTER qui en soupçonnait l'existence dès 1909, de NICOLLE, BAINS et JOUANS en 1917, on finit par admettre les différentes souches de méningocoque A, B, C, D.

Le méningocoque enlevait donc une grande partie de la responsabilité attribuée au pneumocoque dans la genèse des méningites.

Telles sont les deux grandes classes de méningites purulentes que l'on pouvait noter au début du siècle, en dehors des méningites reconnaissant pour causes le colibacille, le staphylocoque, le streptocoque, déjà connus de VAUDREMER. Mais les recherches étaient également dirigées vers d'autres étiologies microbiennes. Le pneumobacille de FRIEDLANDER, bacille découvert en 1882 et dont la première observation d'atteinte méningée fut publiée en Allemagne en 1899 par SCHNEIB, en France par LEQUEUX en 1906, a également droit de cité.

On connaît aussi le bacille de PFEIFFER qui fut découvert en 1892 et dont le cas princeps fut publié en 1892 par PFULL, et d'autres cas par HOEDKE, FRAENKEL, par MEUNIER qui publia le premier cas français. Cette étiologie fut reprise et les méningites dues au bacille de PFEIFFER étudiées avec beaucoup de soin, en France, en 1921, par BOULANGER, PILET et OLIVIER, en 1930 par NOBÉCOURT. D'après les statistiques de SIMON et AINÉ, NOGILUIKI et PELFORT, ce germe se retrouve dans un nombre de cas sensiblement aussi important que ceux dus au pneumocoque.

RAMOND attira, vers 1898, le premier l'attention sur les méningites à tétragènes, méningites très rares. En 1908, H. VINCENT revient sur la question :

> « On peut donc conclure de cette observation sommairement exposée, que ce dernire microbe peut, lui aussi, jouer un rôle dans l'infection méningitique. »

Voici, brièvement résumées, les principales étapes qui ont permis aux médecins de préciser les lésions méningées. Le début

du XVII[e] siècle montre un cadre très vaste qui englobait des affections qui n'avaient entre elles de commun qu'une symptomatologie très peu précise. Le début du XIX[e] siècle apporte déjà un effort de synthèse qui aboutira, en 1845, avec les travaux de RILLIET et BARTHEZ. Un pas en avant sera fait lorsque la nature microbienne de ces affections sera mise en évidence. Mais à ce moment encore, l'étude microbiologique n'est que le début d'une œuvre qui ne portera tous ses fruits que lors de l'application systématique de la ponction lombaire. Ces données précises, ce diagnostic rapide au lit du malade permettront de mieux combattre la méningite, et devant ce malade, pour qui on ne pouvait rien, d'intervenir efficacement, comme nous le verrons, ou tout au moins, lorsque nous porterons un diagnostic, de le porter de façon plus sûre.

THERAPEUTIQUE AVANT LA SEROTHERAPIE

Nous avons étudié, dans le chapitre précédent, l'évolution du diagnostic de l'atteinte méningée; nous sommes partis des données du XVIII[e] siècle qui n'étaient qu'imprécision, pour arriver aux données actuelles qui nous permettent dans la majorité des cas de porter un diagnostic précis. Nous nous proposons d'étudier maintenant l'évolution de la thérapeutique et nous ne serons pas étonnés de constater que, dans ce domaine également, des progrès considérables ont été réalisés. Ces progrès sont d'autant plus étonnants qu'ils ne datent que d'une quarantaine d'années, du début du siècle, de la date à partir de laquelle les chercheurs ont pu s'attaquer à un agent pathogène déterminé. Ils y ont été aidés par l'important développement des possibilités du laboratoire, permettant d'étudier les réactions des microbes devant les substances qu'on tentait de leur opposer. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que les auteurs du XIX[e] siècle, et à plus forte raison ceux des siècles antérieurs, n'ayant pas d'objectif précis dans leurs recherches, n'aient pu combattre efficacement la méningite.

Toute leur thérapeutique était en effet symptomatique et non étiologique.

Et comment auraient-ils pu obtenir des résultats appréciables, puisqu'à un symptôme correspondaient tant de maladies, et qu'une maladie précise se présentait sous de si divers aspects, l'ensemble symptomatique de la méningite n'ayant pas encore été édifié ?

Dans ce premier chapitre de l'historique thérapeutique, nous étudierons les vains efforts faits par les thérapeutes avant l'avènement de la sérothérapie, donc avant 1907-1908.

Toutes les prescriptions que nous avons pu relever, sauf vers la fin du XIX[e] siècle, sont sensiblement identiques et ont pour trait d'union l'apaisement des signes apparents; c'est une théra-

peutique symptomatique et nous relevons cette phrase dans le livre de C. BROUSSAIS en 1843 :

« Non certes, ce n'est pas trop de connaître toutes les causes de la maladie, tous ses symptômes, toutes ses formes, toutes ses complications, sa durée, ses différentes terminaisons, les altérations organiques qui la constituent, enfin son pronostic et la gravité de ses différentes périodes pour se décider hardiment en faveur de tel ou tel traitement. »

Or les causes de la maladie, donc les bases sur lesquelles s'édifie cet état pathologique, lui échappent. Par contre, l'aspect extérieur le frappe et, ne pouvant attaquer la base, il n'attaquera que les phénomènes dont il est témoin et il proposera le traitement que voici :

— évacuations sanguines, saignée du bras qui, suivant certains auteurs (BAIN), faisait avorter presque constamment la maladie si elle déterminait une syncope. Ainsi s'expliquaient les fortes émissions sanguines ;
« Dans une méningite foudroyante qui s'est présentée récemment au Val-de-Grâce, nous avons été au delà de de cette quantité (1 kg) de sang et le malade, dont tout le monde désespérait, est guéri. »
— ventouses scarifiées à la nuque et le long de la colonne vertébrale ;
— sangsues aux tempes, front, cou, oreilles.

Outre ces évacuations sanguines, BROUSSAIS propose :

— des affusions froides, mais pas de glace sur la tête ;
— des révulsifs, en particulier des cautérisations.
« Plusieurs brûlures le long de la colonne vertébrale, chacune étant d'une surface de 25 mm sur 15 mm. »

Il déconseille les vomitifs, le calomel; il n'a pas confiance dans les frictions mercurielles prônées par SCHILIZZI, ni dans l'opium.

Tel est le traitement préconisé, semble-t-il, par la majorité des médecins de cette époque, mais non par tous. Dans son mémoire sur les méningites purulentes aiguës (1852), BÉCHET, médecin homéopathe, émet un avis défavorable et sévère à l'encontre de cette thérapeutique :

« Sous la protection d'un réalisme bien absurde, on a cru que le fer rouge, les saignées les plus abondantes, les substances toxiques données à des doses où elles sont véritables poisons, pouvaient

seuls triompher d'une affections qui consistait en lésions de tissus aussi graves ; tout le monde, en Avignon, a pu juger combien ces « illustres praticiens » étaient loin de la vérité : les nombreuses victimes que l'épidémie a faites dans leurs services à l'hôpital sont là pour faire apprécier leur savant rationalisme, qui vide les artères, qui laboure avec un fer rouge toutes les régions rachidiennes des malades ou leur donne à pleines mains de l'opium. »

Et il propose :

— ipécacunha ;
— hyosciamus contre les douleurs de la portion cervicale du rachis ;
— opium s'il existe une tendance à l'assoupissement ou au coma ;
— belladona contre la congestion des centres du cerveau ;
— bryoma en cas d'atteinte de l'innervation respiratoire ;
— nux vomica contre l'atteinte de la région lombaire ;
— aconit suivant l'état du pouls ;
— cina en cas de complication nerveuse.

Prenons un autre exemple de la thérapeutique du milieu du XIX^e^ siècle en étudiant celle que proposent RILLIET et BARTHEZ, tout en spécifiant :

« Il nous est impossible, dans l'état actuel de la science, d'indiquer la méthode qui a été le plus souvent suivie de succès. »

Ce sont toujours des émissions sanguines, l'emploi du froid, « seau d'eau suspendu sur le lit de l'enfant, percé à son fond d'un trou par lequel on fait passer un fil épais, le long duquel l'eau coule goutte à goutte ». A ces prescriptions, il serait bon d'adjoindre des cataplasmes au niveau du cuir chevelu (suivant l'avis de GUERSANT), une friction totale du corps avec de l'huile légèrement chauffée suivie d'enveloppements dans une couverture de laine; il serait utile de placer des vésicatoires aux jambes selon CHARPENTIER, au cuir chevelu selon GUERSANT. Enfin, on y ajoutera des purgatifs, du mercure, du calomel, de l'opium, et les auteurs terminent par une étude détaillée du traitement de MISTLER que nous exposons brièvement :

1° application de huit à dix sangsues derrière les apophyses mastoïdes, ou une saignée au pied, si possible ;
2° des compresses froides sur le front ;
3° deux à trois grammes de calomel unis au jalap ou à la magnésie calcinée ;
4° un vésicatoire à la nuque ;
5° s'il y a rémittence dans les symptômes, sulfate de quinine en lavement à la dose de 2 grammes.

Il est évident que cette thérapeutique est assez grossière.

Faisons maintenant le point, une quarantaine d'années plus tard, et voyons si celle que proposent VAUDREMER d'une part, DUPRÉ d'autre part, marque une évolution. Le premier, dans sa thèse, propose les mêmes données thérapeutiques, mais y ajoute des soins prophylactiques dont voici les principaux :

— soins minutieux pour la propreté de la bouche, des fosses nasales, du pharynx, des voies aériennes et digestives supérieures avec les produits suivants : créoline, crésyline, acide phénique, chloral. Il y ajoute l'antisepsie du tube gastrique avec le naphtol.

Il conseille l'intervention lorsque plus tard :

« Les symptômes sont suffisamment coordonnés et que l'on pourra penser à une localisation de l'épanchement purulent, la trépanation devra être employée. »

et il la fait suivre de drainage et lavage. Fait nouveau, il attire l'attention sur la vaccination thérapeutique :

« A côté de ces procédés chirurgicaux, il en est un actuellement à l'étude et séduisant au premier chef, c'est celui de la vaccination thérapeutique et non pas seulement prophylactique. »

Pour DUPRÉ :

« Le traitement des méningites aiguës n'est pas long à exposer ; peu d'affections, en effet, échappent aussi complètement à l'action thérapeutique. »

Et avec cette réserve, il conseille le repos, le silence, l'obscurité, l'analgésine, les opiacés, le chloral, les bromures, les antipyrétiques et l'hydrothérapie. Il donne les raisons suivantes de son pessimisme :

« Les affections des méninges échappent en général aux tentatives forcément indirectes ou insuffisantes de la thérapeutique médicale. Elles peuvent en certains cas exceptionnels bénéficier de l'intervention opératoire et les médications, les procédés et les résultats de la chirurgie des méninges constituent la matière d'un des chapitres les plus intéressants et des plus nouveaux de la chirurgie viscérale. »

Cependant pour lui, comme pour nous actuellement, devant certaines affections, il se rabat sur une étiologie « refuge », la syphilis :

« Le dernier mot du traitement doit être réservé à l'indication suprême qui est la suivante. En présence d'une méningite aiguë ou subaiguë, à moins d'une contre-indication formelle tirée de l'évidence même de la situation pathologique (traumatisme, otite), instituer sans retard le traitement anti-syphilitique sous sa forme mixte et extensive. C'est la seule chance de salut que puisse, une fois les accidents déclarés, réserver au malade l'intervention médicale. Si improbable soit-elle, c'est un devoir de la tenter. »

Il est évident, par l'examen des deux traitements exposés par deux auteurs particulièrement qualifiés, qu'en 1890 la thérapeutique de la méningite n'a guère fait de progrès depuis 1850. On y voit deux nouvelles ébauches thérapeutiques : la vaccination, l'intervention chirurgicale. Mais ce ne sont encore que des espoirs.

Cependant, en 1891, QUINCKE institue la ponction lombaire dans un but thérapeutique, ce qui, pour les auteurs de cette époque, devait constituer la réponse à ce qu'écrivait DUPRÉ :

« Les affections des méninges échappent en général aux tentatives forcément indirectes. »

La ponction lombaire fut considérée d'abord comme un traitement se suffisant à lui-même. J. ABADIE, CHIPAULT, MOINDROT le préconisèrent. En 1900, NETTER dans une communication faite au Congrès de Paris, repris la thérapeutique par ponction lombaire évacuatrice simple, méthode contre laquelle, nous le verrons plus loin, SICARD s'élevait dès 1899. NETTER justifiait son action, non seulement par le soulagement qu'éprouvait le malade à la soustraction de liquide, mais aussi et surtout il attribuait une grande efficacité anti-toxique à l'élimination d'une certaine quantité de produits toxiques.

« Bien souvent il nous arrive de voir des liquides nettement purulents n'être plus que louches à la deuxième ponction et se clarifier ainsi petit à petit, presque sous nos yeux, à chaque évacuation successive. »

Malgré cette action anti-toxique, on est en droit de se demander si NETTER a une pleine confiance dans la ponction lombaire. En effet, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris du 11 mai 1900, il semble attribuer une place prédominante à la balnéation chaude (38°-40° pendant vingt minutes — une demi-heure de jour et de nuit, toutes les trois ou quatre heures).

Devant cette hésitation à affirmer l'action thérapeutique de la ponction lombaire évacuatrice, on fit suivre cette simple évacuation de liquide céphalo-rachidien par l'injection intra-rachidienne de substances anti-infectieuses.

Cette idée date de quelques années déjà et a même été émise avant que la ponction lombaire ne fut conçue. BAUMEL rapporte en effet, qu'en 1885, un médecin de New-York : CORNING, avait déjà pensé à mettre les substances médicamenteuses en contact direct avec la moelle, mais son procédé était beaucoup trop compliqué pour être mis en pratique dans la thérapeutique humaine.

Ces recherches de CORNING, QUINCKE ayant mis la ponction lombaire dans le domaine pratique, furent reprises en 1898-1899 par A. SICARD qui, devant l'innocuité de la rachicenthèse, étudia les effets produits par l'injection dans le canal rachidien de substances étrangères, après soustraction d'une certaine quantité de liquide céphalo-rachidien. Il fit d'amples recherches sur 150 chiens car, dit-il, dans sa thèse :

> « Le clinicien a montré que la voie sous-arachnoïdienne était facilement abordable et que, par une ponction sans danger, il était facile d'y puiser le liquide céphalo-rachidien, de l'analyser, de l'étudier et d'en tirer les renseignements utiles au diagnostic. Il devenait, dès lors, intéressant de rechercher si cette cavité, supportant aisément la soustraction, l'évacuation d'une assez grande quantité de liquide pouvait à son tour recevoir et tolérer avec impunité des liquides étrangers, des solutions médicamenteuses qui, inoculées à son intérieur, pourraient intervenir plus efficacement et agir peut-être sur les centres nerveux sous-jacents. C'est dans ce sens que nous avons poursuivi nos recherches. »

A. SICARD mit en évidence la parfaite tolérance de l'enveloppe arachnoïdo-pie-mérienne aux agents thérapeutiques (iodure de sodium, chlorhydrate de cocaïne) que l'on y introduisait et surtout, fait très important, l'imperméabilité de cette membrane du dehors en dedans :

> « Chez les chiens soumis à l'injection sous-cutanée ou à l'ingestion de doses élevées, d'iodure de potassium, nous n'avons jamais pu déceler dans cette humeur, durant la vie de l'animal, aucune trace de ce toxique minéral, alors que tous les autres liquides de l'économie en renfermaient des proportions notables. »

La nouvelle voie d'introduction est donc révélée et ce sont ces travaux qui donneront aux thérapeutes un moyen supplé-

mentaire de lutte contre la méningite, moyen dont ils se serviront amplement plus tard, comme nous le verrons, donnant ainsi raison à la conclusion de A. SICARD :

> « Les injections sous-arachnoïdiennes lombaires pratiquées avec prudence pourront ouvrir à la thérapeutique chimique une voie inexplorée. »

En 1900, nous voici donc en possession pour traiter les méningites, de la balnéation :

> « Introduits dans la thérapeutique par AUFRECHT, préconisés par les Russes, par BARR de Liverpool... les bains chauds exercent certainement une influence favorable sur les phénomènes d'excitation, sur les contractures, sur la douleur »

exposera plus tard A. NETTER. A cette balnéation s'ajouteront les ponctions lombaires évacuatrices, dont on nie déjà l'efficacité (SICARD écrit en 1899 : « Aujourd'hui la question est jugée et l'on peut dire que la soustraction, même répétée, d'une plus ou moins grande quantité de liquide céphalo-rachidien, n'est en général suivie d'aucune action curatrice ») et surtout la possibilité d'injecter dans le liquide céphalo-rachidien des produits étrangers à l'organisme. On tentera donc l'injection des produits antiseptiques; or, depuis 1895, de nombreuses études avaient été entreprises sur le pouvoir antiseptique des sels d'argent, en particulier par l'auteur allemand CREDE et par le Français SOULIER qui pouvait à sa guise arrêter le développement d'une culture d'*Aspergillus niger* en plongeant dans le milieu de cultures une lame d'argent. En 1904, A. NETTER fut le premier à attirer l'attention sur la thérapeutique par les sels d'argent (collargol et électrargol), études reprises par d'autres auteurs français, en particulier Victor HENRI, MONIER-VINARD, CHARRIER. Dans sa thèse, en 1908, PERNOD rapporte les principaux résultats de ces auteurs, l'élimination rapide de l'argent, une augmentation du coefficient phagocytaire, l'innocuité de « l'argent colloïdal électrique à petits grains et isotonique » et surtout l'impossibilité du passage de ce médicament dans le liquide céphalo-rachidien lorsqu'il est administré en ingestion ou en injection.

Il sembla tout naturel, les travaux de A. SICARD l'autorisant, d'injecter ce médicament directement dans le canal rachidien, et c'est la première thérapeutique de ce genre qui ait été pratiquée dans la méningite.

Mais si tous les auteurs étaient d'accord pour l'emploi des sels d'argent dans le traitement de la méningite, le mode d'administration était un âpre sujet de discussion. Certains auteurs conseillaient, à cause de l'imperméabilité des méninges du dehors en dedans, de l'injecter par voie intra-rachidienne. Parmi ceux-ci, WIDAL et RAMOND obtinrent une guérison après une injection intra-rachidienne de 5 cm³ d'une solution de collargol à 1 %, injection ayant entraîné une importante polynucléose, l'englobement rapide puis la disparition en quinze jours de tous les méningocoques du liquide céphalo-rachidien qui reste stérile à la culture. Ch. DOPTER partage le même avis que ces auteurs :

« Une injection intra-veineuse de collargol fait simplement baisser la température de quelques dixièmes, elle ne tarde pas à s'élever de nouveau. Ce n'est qu'à la suite d'une injection intra-rachidienne de 0,05 de collargol que les symptômes, fébriles et autres, ont commencé à s'amender. Depuis lors, la fièvre s'est mise à décroître progressivement, en même temps que les phénomènes spasmodiques et parétiques ont diminué parallèlement. »

ŒTTINGER et MALOIZEL, en 1906, semblent également favorables à l'injection intra-rachidienne et appuient d'autant plus fort leurs allégations qu'ils ont guéri une méningite à streptocoques de cette façon.

« Si les cas de méningites cérébro-spinales suivis de guérison spontanée ne sont pas rares, si les méningites traumatiques suppurées peuvent également être suivies de guérison complète, les cas sont infiniment plus exceptionnels pour la méningite séro-purulente streptococcique, qui se termine presque fatalement par la mort. »

BARTH et MAUPAN sont du même avis, qui écrivent :

« Les cas publiés de méningite cérébro-spinale traitée par l'injection intra-rachidienne de collargol sont très peu nombreux jusqu'à présent. Depuis l'observation que j'ai fait connaître, ici même, avec M. MAUPAU, j'ai reçu communication d'un cas très analoque dû à MM. PARHON et BORCHINA (de Bucarest) dans lesquels deux injections intra-rachidiennes de 0.02 et 0.025 de collargol ont été suivies d'une atténuation très frappante des phénomènes méningitiques. Il y a là certainement une recherche intéressante à poursuivre. »

Mais tous les auteurs ne partagent pas cet avis, en particulier A. NETTER qui, en 1907, se posait cette question :

« Convient-il de l' [le collargol] employer en injection intra-rachidienne plutôt qu'en intra-veineuse ? J'ai déjà eu l'occasion de dire que je n'étais pas fixé sur ce point et que tout au moins dans les formes graves et généralisées, l'injection intra-veineuse me paraît plus indiquée et plus efficace »

Et en 1908, il résolvait cette question de la façon suivante :

« J'ai dit à maintes reprises que l'injection intra-rachidienne ne me semblait pas devoir être préférée aux frictions et surtout aux injections intra-veineuses ou sous-cutanées. Au contact de l'argent colloïdal, il y a forcément dans tous les organes des processus de défense, autolyse avec production de substances anti-toxiques et bactéricides, activation des organes hématopoiétiques. Dans ces conditions, l'introduction de collargol dans la cavité rachidienne ne constitue pas un progrès. »

En décembre 1908, MÉNÉTRIER et MALLET essayent de trouver une raison à ce manque d'efficacité de l'injection intra-rachidienne de collargol :

« L'examen anatomique nous a montré d'ailleurs combien restreinte était la diffusion du collargol jugée uniquement, il est vrai, sur la portion visible des grains argentiques. Son action ne s'est pas étendue au delà du renflement lombaire... ce qui nous semble surtout résulter de la fixation rapide du collargol par les éléments de l'exsudat. Le collargol paraît, en effet, avoir été de suite fixé par la fibrine et les leucocytes. L'englobement fibrineux s'est fixé au lieu même de l'injection et n'a pas permis une diffusion notable du produit. »

Cette thérapeutique est la dernière dans laquelle les auteurs aient mis quelque confiance avant l'apparition de la sérothérapie.

J. CARTAGNE et RIVET n'écrivent-ils pas en mai 1909 :

« Nous tenons à spécifier que si, dans ce cas particulier, le traitement par l'électrargol s'est montré insuffisant, il n'en est pas moins vrai que ce mode thérapeutique constituait un progrès considérable et qu'on doit encore l'utiliser dans ces cas où l'on n'a pas de sérum. Au cours de ces dernières années, l'un de nous a eu l'occasion de traiter huit cas de méningite cérébro-spinale par l'électrargol et a obtenu six guérisons, soit une mortalité de 25 %, si l'on pouvait baser une statistique sur un aussi petit nombre de cas. Nous persistons à penser que c'est là une très bonne méthode thérapeutique, mais l'observation que nous venons de rapporter (un décès) nous paraît de nature à prouver que le traitement par le sérum constitue un réel progrès thérapeutique. »

Nous ne ferons que signaler l'administration de lavements salicylés préconisés par SEIBERT, l'ingestion répétée de pilocarpine, l'iodate de sodium, qui ont eu peut-être quelque faveur, mais n'ont pas été à l'origine d'études approfondies.

Avant d'aborder le chapitre de la sérothérapie, essayons de faire le point des résultats obtenus par les différentes thérapeutiques que nous venons d'exposer, mais n'oublions pas que, jusqu'à 1850 environ, on confondait facilement la méningite avec de nombreuses affections sans atteinte méningée et, de plus, toutes les atteintes méningées entre elles. Les résultats sont donc faussés, mais il nous a tout de même paru intéressant de les relater, avec toutefois la réserve suivante, que faisaient déjà RILLIET et BARTHEZ :

> « Mais il ne faut pas croire que toutes les relations qui portent le titre de fièvre cérébrale ou d'hydrocéphalie épidémique, aient pour objet notre méningite franche. »

OZANAM signale des épidémies de « céphalées épidémiques » en 1580, qui enlevèrent à Rome 10.000 personnes, à Venise 12.000, à Madrid 2.000. L'ignorance dans laquelle se trouvaient les auteurs de cette époque en ce qui concerne la méningite cérébro-spinale, ne nous permet pas d'attribuer une importance particulière à ces grandes épidémies. Lors de celle qui sévit dans l'armée de 1837 à 1842, C. BROUSSAIS publie 1.035 cas ayant entraîné 592 morts, soit une mortalité de 57 % :

> « Sur deux malades, on n'en sauve pas toujours un »

et nous pourrions dire, si tous les cas étaient véritablement des méningites purulentes ou tuberculeuses, que ces chiffres constituaient déjà un bon résultat pour la thérapeutique mise en œuvre. BARTHEZ, rapporte C. BROUSSAIS, pense :

> « Que tous ceux qui ont offert des symptômes évidents de méningite cérébro-spinale, à Laval, sont morts sans aucune exception, soit au bout de peu de jours, soit pendant la convalescence. »

BÉCHER, en 1852, prétend que la mortalité moyenne parmi les malades traités suivant la méthode classique à son époque, était de 72 % et celle obtenue par son traitement que nous avons exposé plus haut, n'était que de 28 %. Si le pourcentage moyen

qu'indiquait Broussais pouvait déjà paraître excellent, que penser de celui que nous fournit Béchet ?

En 1894, la thérapeutique n'a pas fait de progrès, bien que la clinique fut plus précise. Aussi les statistiques paraissent moins bonnes, mais à cette époque sont éliminées la plupart des affections non liées à des lésions méningées, et les réactions méningées. Et Dupré écrivait :

> « Cette uniformité de la scène clinique a des conséquences pratiques immédiates pour le diagnostic dont elle facilite la discussion, pour le pronostic dont elle indique la gravité et pour le traitement dont elle garantit la vanité... Dans la majorité des cas, la méningite aiguë se termine par la mort ; la mort n'est pourtant pas fatale et la méningite aiguë peut parfois guérir. »

A cette époque, les quelques cas de guérisons sont rapportés par cet auteur à la méningite à pneumocoques :

> « Toutes les notions que nous possédons aujourd'hui sur les variétés étiologiques de la méningite aiguë et le pronostic général des affections pneumococciques, permettent de rapporter à la méningite à pneumocoques les exemples de guérison de la méningite aiguë. »

Cruelle ironie pour les auteurs de notre époque, pour qui la méningite à pneumocoques fut la plus difficile à combattre. Consolons-nous en pensant qu'à cette époque le méningocoque n'était pas reconnu comme l'agent principal des méningites.

Vaudremer, en 1893, présente dans sa thèse :

15 méningites à pneumocoques;
5 méningites à streptocoques;
2 méningites à colibacille;
4 méningites à bacille d'Eberth;
2 méningites à staphylocoques;
5 méningites à germes associés;
3 méningites otitiques;

toutes suivies de mort, sauf une, qu'il pense être à pneumocoque. Il est évident que ces précisions microbiologiques ne purent être fournies par l'auteur que parce qu'il put pratiquer les autopsies.

Comment arriver pour ces périodes à établir un bilan strict des guérisons et des décès puisque notre esprit critique tend à nous faire repousser les cas de guérisons, la ponction n'ayant pas confirmé la nature purulente du liquide céphalo-rachidien et la seule clinique n'étant pas un critère suffisant pour permettre

d'établir une statistique sans erreur et que, d'autre part, nous n'aurons cette certitude que si l'autopsie a pu être pratiquée.

La ponction étant instituée, nous aurons donc des statistiques beaucoup plus sûres dont nous pourrons nous servir pour étudier l'évolution de l'efficacité de la thérapeutique.

Voici quelques statistiques des résultats thérapeutiques avant la sérothérapie :

Schultz	53,7 %	de mortalité
Tobben	56,7 %	«
Muller	73,3 %	«
Robb	72,3 %	«
Currie	70,1 %	«

Voici ce qu'écrit Ch. Dopter en 1910 :

« La méningite cérébro-spinale est une affection grave ; si, en certains épisodes, sa léthalité atteint à peine 30 %, en d'autres on la voit s'élever à 70-80 % et même 100 %. D'une façon générale, on estime que la mortalité moyenne, quand la méningite sévit à l'état épidémique, oscille entre 60 et 80 %. Chez les enfants de moins de un an, elle est plus sévère encore, car elle approche de 100 %. »

Les ponctions lombaires répétées, non suivies d'injections de substances médicamenteuses, auraient donné de bons résultats (Koplick, Lenhartz, Zupnik), mais cependant, écrit Ch. Dopter :

« La diminution totale de la mortalité ne fut pas assez sensible pour permettre de leur attribuer autre chose qu'un caractère symptomatique. »

Pernod, dans sa thèse, pense que le taux de mortalité peut être abaissé à 40 ou 50 % par le traitement à l'argent colloïdal :

« En résumé, sans vouloir considérer l'argent colloïdal comme un spécifique de la méningite cérébro-spinale, cette médication qui est inoffensive pour l'économie, devra être employée sans hésitation. »

Mais, critique à nouveau Ch. Dopter :

« Cette nouvelle méthode ne semble pas avoir considérablement abaissé la mortalité des cas traités. Si elle a été un progrès, ce dernier n'a pas paru extrêmement sensible. »

Pourtant un net progrès semble ressortir de la statistique que A. NETTER publie en 1908, statistique portant malheureusement sur un nombre de cas trop restreint; elle est constituée par 36 cas de méningites à méningocoques vérifiées, traitées de 1899 à 1908 par l'auteur :

— dans une première période (1899-1902), traitement par bains et ponctions lombaires répétées : 16 cas — 8 morts — mortalité 50 %;

— dans une deuxième période (1902-1908), traitement par balnéation, ponctions lombaires et sels d'argent : en frictions, 4 cas — 1 mort; en intra-veineuse, 8 cas — 4 morts.

Nous garderons cependant, pour la méningite cérébro-spinale à méningocoques, comme base de comparaison, les données fournies par Ch. DOPTER. Pour la méningite à pneumocoques, nous aurons celle que GAUTHIER donnait en 1908, soit une mortalité de 75 % et pour le staphylocoque de 91 % du même auteur. Pour la méningite à PFEIFFER, le taux de mortalité de 90 à 95 %.

Dans ce chapitre, il ressort nettement qu'avant la sérothérapie le pronostic de toutes les méningites était très sévère et que le taux de mortalité variait de 60 à 80 % à 90 et même 100 % pour l'ensemble des méningites. Nous pouvons conclure à l'inefficacité presque totale de la thérapeutique avant la sérothérapie, c'est-à-dire avant 1907.

Pour terminer ce chapitre et pour amorcer le suivant, relatons deux statistiques, l'une que A. NETTER a communiquée à la Société Médicale des Hôpitaux le 14 mai 1909 : lors de l'épidémie qui sévit à Paris en 1909, la mortalité des cas non traités par la sérothérapie fut de 83 %, celle des cas traités de 27 %. L'autre que communiqua SALEBERT à la Société Médicale des Hôpitaux le 21 mai 1909 : mortalité des cas non traités 71,42 % : 4 cas traités, 4 guérisons.

LA SEROTHERAPIE

Les efforts des chercheurs vont, à partir de 1905-1907, commencer à porter leurs fruits, et si, comme nous le verrons plus loin, ce premier espoir fut quelque peu déçu dès 1914, la sérothérapie n'en ouvre pas moins l'ère de la lutte efficace contre la méningite.

Dès cette date, en effet, les thérapeutes peuvent s'attaquer à un germe bien défini. Nous ne prenons l'étude de la sérothérapie qu'en 1908, car ce n'est qu'à cette date qu'elle a pu montrer une efficacité certaine. Mais elle avait débuté plus tôt. En effet, le sérum anti-streptococcique, en particulier, existait déjà, mais dans le domaine méningé, aucun résultat comparable à ceux obtenus par la sérothérapie anti-méningococcique n'avait pu être enregistré.

Nous centrerons donc ce chapitre sur la sérothérapie anti-méningococcique, nous réservant pour la fin l'étude des résultats des autres sérothérapies. De plus, le méningocoque montrera suffisamment par lui-même quelles étaient les possibilités de ce traitement, puisque le sérum efficace contre le méningocoque de la souche A l'était déjà beaucoup moins contre celui de la souche B. La sérothérapie a eu, là, la chance de s'attaquer à un microbe réagissant particulièrement bien, alors que dans les autres cas elle était déjà beaucoup moins efficace, quoique basée sur les mêmes principes.

Afin de rendre cet exposé moins ardu et de suivre le but que nous nous sommes assigné dans notre thèse, essayer de mettre en évidence et l'évolution du traitement et les travaux qui ont permis cette évolution, nous exposerons d'abord les recherches qui ont fait naître ce mode thérapeutique, puis nous étudierons son application et enfin les résultats qu'il a permis d'obtenir.

Le 5 novembre 1888, Ch. Richet et Méricourt faisaient part à l'Académie de Médecine de résultats de recherches qu'ils avaient entreprises en 1887 :

« Les expériences dont nous faisions connaître les résultats mettaient en évidence ce fait absolument nouveau, à savoir que le sang d'un animal immunisé contre une infection confère à un autre animal (sensible à cette infection) l'immunité qu'il a acquise. Cette hémothérapie devenue aussitôt sérothérapique, dont nous avions dès le premier jour prévu l'extension, devait bientôt prendre un développement qui dépassait toutes nos espérances. La sérothérapie était née. »

La sérothérapie était en effet née. Depuis 1890, de nombreux sérums virent le jour, les sérums anti-diphtérique, anti-tétanique et bien d'autres, mais aucune sérothérapie n'avait donné de résultats dans les méningites. Il s'agissait de découvrir le principal agent pathogène, d'étudier le mode d'administration le plus efficace.

En 1903, de nombreux auteurs admettaient le diplocoque de Weichselbaum comme agent de la méningite épidémique, mais certains n'étaient cependant pas encore d'accord. En effet, en 1908, Pernod, dans sa thèse, peut encore écrire :

« On admet bien aujourd'hui que l'agent pathogène est le méningocoque de Weichselbaum, mais il est bien établi que, dans beaucoup de méningites épidémiques, on peut trouver d'autres microbes, et en particulier le pneumocoque. »

Et l'auteur précise que dans un travail récent, Ferrand et Lemaire admettent deux types de méningites épidémiques :

— le type à méningocoques, le plus fréquent;
— le type à pneumocoque.

« Dès le jour, écrivait Ch. Dopter en 1910, où il fut établi que la méningite cérébro-spinale était une infection spécifique déterminée exclusivement par le méningocoque de Weichselbaum, plusieurs auteurs s'efforcèrent de préparer un sérum capable de lutter contre cette maladie. »

En 1905, les auteurs allemands Jochmann, Kolle et Wassermann, à l'occasion d'une épidémie survenue durant l'hiver 1904-1905, et l'Américain S. Flexner, épidémie printanière de New-York, entreprirent des recherches à peu près identiques. C'est durant l'année 1906 que ces auteurs, ainsi que Markl en

Autriche, publièrent leurs premiers résultats. Nous allons exposer brièvement ces recherches, principalement celles de S. FLEXNER, bien qu'elles aient été publiées quelques mois après celles des auteurs allemands. Mais elles sont, semble-t-il, plus claires et faites sur des singes. Elles sont relatées dans le *Journal of American Medical Association* du 25 août 1906. Ayant admis que le diplocoque de WEICHSELBAUM était l'agent pathogène spécifique de la méningite cérébro-spinale épidémique, il met en évidence la facilité toute relative, mais surtout la possibilité d'isoler ce microbe de ceux qui lui ressemblent (fragilité, aspect des colonies). S. FLEXNER attache une grande importance au fait que ce diplocoque se distingue des autres germes de morphologie sensiblement identique par une autolyse poussée à un haut degré, quand il est placé dans certaines conditions. S. FLEXNER obtient un produit toxique après centrifugation et filtration d'une suspension salée et toluolisée (méthyl-benzène) de *Diplococcis intracellularis,* toxicité mise en évidence par l'injection de filtrat à de jeunes cobayes, qui provoquera la mort des animaux. A l'autopsie, on trouve sensiblement les mêmes lésions que celles qu'aurait provoquées l'injection de cultures vivantes. Les animaux qui reçoivent simultanément ce filtrat et des méningocoques vivants, meurent plus certainement et sont plus sensibles à l'action des germes que ceux qui n'en ont pas reçu.

L'injection intra-péritonéale provoque l'exsudation d'un liquide qui possède les mêmes propriétés que cet extrait de méningocoques. Les cultures perdent de leur pouvoir pathogène si elles restent quelque temps sur un milieu artificiel, et c'est la raison pour laquelle S. FLEXNER, afin d'avoir des résultats aussi exacts que possible, s'est attaché à obtenir une culture, dont il pourrait apprécier la virulence, par l'étude du délai dans lequel surviendra la mort d'un cobaye.

FLEXNER, par l'étude de l'exsudat résultant de l'injection intrapéritonéale de méningocoque, nota que les microbes de faible virulence tendaient à dégénérer rapidement, alors que ceux de haute virulence proliféraient et se retrouvaient en grand nombre. En d'autres termes, virulence et résistance vont de pair. Autre fait remarquable, les coccis les plus virulents essaimaient dans le sang et pouvaient être cultivés à partir de prélèvement d'organes internes, de moelle; ceci est faux pour les coccis les moins virulents. Enfin ce degré variable de la virulence des méningo-

coques se retrouve dans les produits toxiques qu'ils sécrètent; S. FLEXNER a donc mis en évidence la possibilité qu'a une même souche, de donner des germes de virulence variable, et étudié les réactions de l'organisme : contre les uns il réagit fortement, contre les autres trop toxiques, sa défense est limitée. L'auteur analyse ensuite le pouvoir dissolvant du liquide péritonéal à l'égard des méningocoques et montre que ce pouvoir est important et aussi marqué que l'exsudat ait été ou non chauffé à 65°.

Pour apprécier la réaction du cobaye, S. FLEXNER se base sur la réaction leucocytaire et note que plus la mort est longue à survenir, plus le nombre de leucocytes est important; la phagocytose n'est cependant pas la seule cause de la disparition des germes, l'exsudat inflammatoire joue aussi son rôle.

L'auteur entreprend alors des expériences sur le singe par injections de cultures de méningocoques dans le canal rachidien et reproduit des lésions semblables à celles de l'homme atteint de méningite à méningocoques. Il étudie les réactions de l'organisme du singe devant l'invasion de son canal rachidien par les germes. Sa première expérience date du 12 mai 1905, la voici brièvement résumée : injection après ponction lombaire d'une culture de diplocoques de WEICHSELBAUM, datant de dix-huit heures. Pendant six heures, aucun signe de souffrance, puis quelque temps plus tard apparition de signes pathologiques; neuf heures après l'injection, le singe ne se tient plus sur son perchoir mais est étendu à terre. Il meurt quelques heures plus tard. A l'autopsie, aucune lésion nette des organes ne faisant pas partie du système nerveux. La surface du cerveau est très congestionnée, mais n'est pas le siège d'un exsudat important. Celui-ci ne commence à se manifester qu'au niveau de la base du cerveau, pour s'étendre à toute la hauteur de la moelle. C'est un exsudat blanc et opaque. Des diplocoques furent retrouvés par culture dans la moelle et dans le sang. A l'examen microscopique du pus : nombreux polynucléaires dont certains contenaient des germes, d'autres germes n'ayant pas été phagocytés.

Cette expérience prouvait à l'auteur qu'il pouvait reproduire expérimentalement chez le singe la méningite cérébro-spinale, fait de grande importance pour ses expériences ultérieures. Si la méningite aiguë peut facilement être reproduite, il n'en est pas de même de la méningite subaiguë. En effet, suivant la dose administrée, l'auteur provoquait soit une méningite rapidement mor-

telle, soit seulement un épisode aigu dont le singe guérissait rapidement.

S. FLEXNER est surtout frappé par la phagocytose considérable qui se produit dans le liquide céphalo-rachidien. Il note, en outre, ce qu'il avait déjà remarqué chez le cobaye, que plus la virulence du germe était grande, plus le germe résistait. Il considérait, comme signes de bon pronostic, la disparition précoce du germe et un grand efflux des leucocytes.

Muni de ces renseignements et

« malgré les découragements théoriques »

qui lui ont été prodigués, S. FLEXNER

« entreprend l'étude de l'action du sérum anti-méningococcique sur les infections expérimentales provoquées par le diplococcus de WEICHSELBAUM »,

et cependant il se demandait si, même au cas où il obtiendrait de bons résultats, il pourrait les appliquer à la pathologie humaine. Il ne considère pas ces preuves comme une conclusion

« mais plutôt comme le commencement de recherches dans ce champ d'investigation important et difficile ».

Il entreprit en novembre 1905, ses recherches thérapeutiques sur des cobayes utilisant le sérum de chèvres, et non celui de lapins, mortel pour les cobayes. Pour chaque expérience un cobaye témoin qui, toutes les fois, mourra et un cobaye traité. Il pratiquait des injections sous-cutanées et intra-péritonéales de sérum, soit simultanément, soit ultérieurement à l'injection des méningocoques. Les cobayes traités par le sérum survécurent à condition que les doses fussent suffisantes :

« trop peu de sérum ne suffit pas à les protéger »

et à condition que l'injection fut faite assez précocement :

« les cobayes ne pouvaient pas être sauvés, même par l'injection de fortes doses de sérum, si l'injection était pratiquée plusieurs heures après l'injection de méningocoques ».

L'auteur poursuivit ses recherches sur le singe, mais ne put pas se servir de sérum de chèvre qui était mortel pour les singes. Il utilisa alors le sérum d'un autre singe préparé. Pour chaque

singe infecté et traité, un singe de contrôle qui mourut dans chaque expérience. Un singe traité mourut, les quatre autres guérirent.

La première expérience sur les singes date du 3 juillet 1906; la voici :

> « Singe *Macacus rhesus*, de taille moyenne, auquel on administra à 11 heures, 1 cm³ d'émulsion de diplocoques, en même temps que 1 cm³ de sérum anti-méningococcique. On retire une certaine quantité de liquide céphalo-rachidien avant l'injection. Le 4 juillet à 9 heures, le singe semble bien se porter, il est actif. La ponction lombaire retire un liquide faiblement louche qui montra des diplocoques extra-cellulaires et des leucocytes en nombre modéré, quelques-uns contenant des diplocoques se colorant mal. La culture du liquide fut négative. Le 5 juillet à 21 heures, le singe semble bien portant. La ponction lombaire retire une petite quantité de liquide clair, ne contenant ni leucocytes ni coccis. La culture fut négative. Le 10 juillet, le singe est toujours bien portant. »

Voici donc la première expérience témoignant de l'efficacité du sérum anti-méningococcique sur la méningite cérébro-spinale épidémique, très semblable chez le singe de ce qu'elle est chez l'homme.

A un deuxième singe, il n'administra le sérum que trois heures après l'injection de coccis, alors que la maladie avait déjà débuté (à la ponction au moment de l'injection de sérum, il soutirait un liquide épais et opaque). Le lendemain, le singe était apparemment bien portant et l'examen de son liquide permettait de mettre en évidence de nombreux polynucléaires, quelques lymphocytes, des diplocoques en majorité extra-cellulaires. A un troisième singe, l'injection de sérum fut faite six heures après l'injection infectante; bon résultat.

S. Flexner avait donc prouvé, en juillet 1906, l'efficacité de la sérothérapie dans la méningite cérébro-spinale provoquée du singe et avait de plus attiré l'attention sur l'inutilité de doses trop faibles et sur le danger d'un traitement trop tardif. S. Flexner conclut :

> « Les expériences sont suffisamment encourageantes pour être étudiées sur une vaste échelle et très attentivement. »

Mais il se demande

> « jusqu'à quel point les résultats obtenus sur le cobaye et le singe peuvent être employés pour la prévention et le traitement de la

méningite cérébro-spinale chez l'homme. On ne peut pas le prédire en toute sûreté. Il faudra que les expériences ultérieures démontrent que les introductions sous-cutanées et intra-veineuses de sérum peuvent modifier la maladie chez le singe, ce qui n'est pas exclu. Je ne pense pas que l'injection intra-rachidienne chez l'homme d'un sérum étranger doive être entreprise tant que son action n'aura pas été étudiée en détail chez le singe ».

Nous avons longuement exposé les recherches de S. FLEXNER, car elles semblent plus explicites que celles des auteurs allemands qui, eux, par contre, semblent plus avancés, puisqu'en mai 1906 JOCHMANN peut déjà publier 40 cas traités par la sérothérapie, 40 cas dont il ne retient que 20 cas pour ses statistiques. Avant de donner ces premiers résultats, nous passerons rapidement en revue les travaux d'une part de KOLLE et WASSERMANN, d'autre part de JOCHMANN.

KIRCHNER, GRAFFKY et EHRLICH entreprirent dès le mois de mai 1905 l'étude d'un sérum anti-méningococcique, mais écrivent KOLLE et WASSERMANN en avril 1906 :

« Les recherches qui jusqu'à présent ont été publiées, pour fabriquer un sérum anti-méningococcique, n'ont abouti à aucun résultat applicable dans la pratique. »

Et ils reprochent à ces auteurs de s'être cantonnés à l'étude de petits animaux de laboratoire. Par la préparation de chevaux (les chèvres et l'âne ne sont pas aptes à fournir un bon sérum), ils obtinrent des sérums dont le taux d'agglutination était de 1/3.000e, exerçant un pouvoir agglutinant de 1/500e - 1/1.000e sur de nombreuses espèces de méningocoques bien étudiées.

Ils mettent en valeur la spécificité de ce sérum et en tirent déjà un gros intérêt : il sera désormais plus facile de connaître le germe en cause dans la méningite étudiée. C'est le séro-diagnostic.

Le sérum obtenu chez des chevaux traités soit par des injections sous-cutanées, soit par des injections intra-veineuses de germes tués ou vivants ou phénolisés, est ensuite essayé sur des cobayes infectés chez lesquels on pratique des injections intra-péritonéales. L'auteur ne donne à cette période encore que des résultats assez partiels et peu précis, soulignant seulement que si une partie des cobayes traités meure, il en est une autre qui guérit, et que parmi les animaux morts on retrouve des ménin-

gocoques intra-cellulaires, extra-cellulaires, ou que l'on ne retrouve pas de méningocoques.

KOLLE et WASSERMANN ont donc déjà noté, en avril 1906, l'influence du sérum anti-méningococcique, mais ils ne l'ont pas encore expérimenté sur des lésions reproduisant celles de la méningite cérébro-spinale épidémique, et c'est là que réside tout l'intérêt des recherches de FLEXNER, qui ne s'est pas cantonné dans l'étude des réactions du cobaye, qui ne peuvent fournir qu'un aperçu du comportement du microbe et non de l'individu en face du sérum anti-méningococcique.

Cependant KOLLE conclut :

> « Maintenant que l'on sait que, à la suite de ces recherches, l'injection chez les chevaux d'une importante quantité de méningocoques ou plus exactement d'extraits de méningocoques, peut produire, abstraction faite des agglutinines, des produits spécifiques agissant *in vivo* et *in vitro*, on se demande s'il ne serait pas possible d'employer dès maintenant ce sérum en pathologie humaine. »

Il conseille d'attendre le résultat de recherches ultérieures plus précises, mais ne résiste pas à la tentation de conseiller, se basant sur les autres sérothérapies, la dose de 10 cm^3 à faire en une injection sous-cutanée, à pratiquer le plus tôt possible.

JOCHMANN, en 1906, fait part d'expérience plus avancées puisque, nous le disions plus haut, il publie quelques cas de sérothérapie appliquée à l'homme.

JOCHMANN entreprit ses travaux après l'épidémie survenue en Silésie pendant l'hiver 1904-1905. Après avoir mis en évidence la spécificité du diplocoque intra-cellularis de WEICHSELBAUM, il prépare le sérum avec LANDMANN, en inoculant à des chevaux, d'abord des cultures tuées, puis des microbes vivants. Pour lui, comme pour KOLLE et WASSERMANN, le cheval est l'animal le plus apte à fournir le meilleur sérum et les meilleurs sérums sont obtenus par l'injection de cultures vivantes et non par celle de cultures tuées. Après avoir utilisé le sérum pour mettre en évidence le nombre de porteurs de germes, parmi les personnes vivant dans l'entourage des méningitiques (17 personnes sur 24), JOCHMANN s'attaque à l'étude du pouvoir thérapeutique du sérum de cheval traité par injection de cultures vivantes sur une série de 200 souris et de 50 cobayes. Il en montre d'abord la valeur prophylactique, permettant aux souris de recevoir impunément

deux à quatre doses mortelles de cultures de méningocoques. Il expose ensuite sensiblement les mêmes expériences que celles faites par S. FLEXNER sur les cobayes. JOCHMANN, étudiant ensuite les causes de ce rôle protecteur du sérum, démontre qu'il ne s'agit pas d'une diminution de la virulence des germes, car une souche, soumise alternativement à la culture et à l'action du sérum, est toujours aussi mortelle lors de l'injection au cobaye. Il pense que la sérothérapie augmente les moyens de défense de l'organisme : en effet, chez les cobayes infectés, l'injection de sérum anti-méningococcique provoque, dans l'exsudat inflammatoire, une lymphocytose plus importante (181.000) que l'injection de sérum normal de cheval. De plus les méningocoques, sous l'influence du sérum, subiraient une transformation qui les rendrait plus sensibles à la phagocytose; en effet, chez le cobaye traité par le sérum anti-méningococcique, sept heures après l'injection presque tous les coccis sont intra-cellulaires, alors que chez le cobaye n'ayant reçu que du sérum normal, tous les coccis ou presque sont extra-cellulaires. Nous retrouvons ici une notion que nous retrouverons plus tard pour la sulfamidothérapie, que la thérapeutique facilite la défense de l'organisme, mais que c'est à ce dernier qu'est dévolu, malgré tout, le rôle principal. De ces expériences, JOCHMANN conclut que la sérothérapie était applicable à l'homme et il s'en est servi dans 40 cas dont, pour des raisons assez peu précises, il ne retient que 17 cas. A tous il administra pendant quatre jours 20 à 30 cm^3 de sérum en injections sous-cutanées, et dans 11 cas il pratiqua après les injections sous-cutanées du début, des injections intra-rachidiennes après soustraction de liquide. Il répéta, au besoin, ces injections une ou deux fois; à chaque injection, il administrait 20 cm^3. Il eut 5 morts dont 3 enfants traités tardivement; dans 6 cas, la chute thermique fut rapide; dans 2 cas, la chute thermique fut suivie d'une recrudescence thermique; 3 cas sont encore en traitement.

JOCHMANN, donc, en mai 1906, a obtenu des guérisons de méningites cérébro-spinales à méningocoques et il semble que ce soit les premières. Il insiste sur l'importance qu'a la précocité du traitement, et sur l'utilité de fortes doses.

Enfin il lui semble bien, dès cette époque, que l'injection intra-rachidienne est une voie d'administration primordiale.

En Amérique, les premières statistiques en faveur de ce traitement fut publiées dans le courant de l'année 1907 et durant 1908. MILLET et BARBER, rapportant une épidémie survenue en 1907 à Forterville, relèvent 16 cas de méningites à méningocoques dont 4 cas furent traités par le sérum anti-méningococcique. Sur les 4 malades traités, 3 guérirent et 1 mourut, alors que la mortalité fut de 11 cas parmi les sujets non traités par le sérum de FLEXNER. Un fait anecdotique : la guérison du seul sujet non traité fut un enfant pour lequel la sérothérapie fut proposée et que la mère refusa, ne voulant pas que son enfant serve de « terrain d'expérience » ! Puis les cas traités furent plus nombreux. Ch. DUNN publie, en juillet 1908, 40 cas traités avec 31 guérisons dont 2 avec séquelles. Malgré « quelques cas résistants », l'auteur peut conclure :

> « Que les autres traitements, vaccinations, antitoxine diphtérique, ponctions répétées, sont de peu de valeur en comparaison du sérum. »

La mortalité dans ces cas ne fut que de 22,5 %, alors qu'avant la sérothérapie il admet une mortalité de 58 %.

En février 1908, S. FLEXNER expose, devant le « Boston Medical Library Meeting », une statistique de 130 cas traités ayant amené 95 guérisons et seulement 35 décès, soit une mortalité de 27 %. Devant ces résultats, la thérapeutique par le sérum est étendue et, en juillet 1908, S. FLEXNER recueillant 393 cas traités en Amérique, au Canada et en Angleterre, note la guérison de 295 malades, alors que 98 mourraient, soit une mortalité de 25 % environ.

Ces travaux permirent d'avoir confiance dans la nouvelle méthode thérapeutique et Ch. DOPTER entreprit, en France, son étude :

> « Les applications à la thérapeutique humaine étaient encourageantes et, dès la fin de 1907, sur les conseils de M. Roux, j'ai commencé à vacciner des chevaux contre le méningocoque. »

Et il poursuit :

> « En fin de 1908 et au cours de l'année 1909, le sérum obtenu fut utilisé durant l'épidémie qui sévissait en France, le nombre des

cas traités est suffisant pour que l'on puisse aujourd'hui (1910) juger de son efficacité. »

Mais son mode de préparation diffère de celui des auteurs américains et allemands, et il s'explique en 1909 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris :

« Je ne veux pas pour l'instant établir de comparaison entre cette mortalité (10,32 %) si peu élevée et celle qu'ont obtenue en leur pays les auteurs qui m'ont précédé dans cette voie. Mais je crois pouvoir attribuer cette diminution considérable de la léthalité à la façon dont le sérum a été préparé en dernier lieu. Au début de l'année, en effet, le sérum qui a été mis en circulation provenait de chevaux immunisés à la manière des auteurs allemands et américains (injection de microbes et de toxines). Depuis, l'expérience m'ayant montré qu'un sérum anti-microbien seul est aussi, sinon plus, anti-endotoxique que les sérums préparés avec les microbes et la toxine, je les prépare en injectant au cheval, dans les veines, des cultures microbiennes vivantes seules. »

Et il justifie son mode de préparation en mettant en évidence la mortalité obtenue avec le sérum qu'il appelle primitif (18,18 %, rectifiée 11,47 %) en comparaison de celle obtenue avec le nouveau sérum (10,93 %, rectifiée 8,06 %). Cette opinion, l'étude des trois sérum faite par J. Comby en 1909 la confirme en ce qui concerne le sérum de Kolle. Cet auteur met sur le même plan thérapeutique les sérums de Flexner et de Dopter, mais il écrit au sujet du sérum de Kolle :

« D'après ce que j'ai ouï dire, mes collègues de l'hôpital des Enfants n'auraient pas obtenu de meilleurs résultats que moi-même, et tous, sans s'être concertés, ont renoncé à ce sérum. »

Ce sérum ainsi préparé et étudié, Ch. Dopter qui, avec tous les auteurs nient son efficacité par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, comme Jochmann et S. Flexner le pensaient dès 1906, insiste pour qu'il soit introduit dans le canal rachidien :

« L'expérience montre que, pour être réellement actif, le sérum doit être mis en contact avec les lésions anatomiques et le germe qui les a produites ; c'est donc dans les espaces sous-arachnoïdiens et par conséquent par voie rachidienne qu'il doit être introduit. »

Et pour ceci :

« il faut soustraire en général plus de liquide qu'on ne veut injecter de sérum, sinon, chez l'adulte du moins, on s'expose à des

accidents de compression : d'ailleurs plus on soustrait de liquide, plus la décompression est grande, plus aussi on enlève à l'organisme de substances toxiques et moins le sérum introduit sera dilué. Il sera, par conséquent, d'autant plus actif ».

Il préconise même les lavages du canal rachidien avec 50 cm³ de sérum physiologique, lavages que, suivant la purulence du liquide, on pourra répéter une, deux, trois fois. Mais, précise-t-il, il est absolument indispensable d'associer la sérothérapie générale à la sérothérapie rachidienne, car le plus souvent les phénomènes méningés sont accompagnés de septicémie méningococcique. Cette sérothérapie générale, dans les cas graves, sera faite par voie intra-veineuse, dans les autres cas soit en injections intra-musculaires, soit en injections sous-cutanées.

Les doses doivent être fortes (au minimum 20 cm³), répétées :

« Il faut suivre son malade l'aiguille à ponction lombaire à la main et l'œil sur le microscope, et renouveler le sérum tant que le méningocoque persiste. »

Voici exposés les principaux travaux ayant amené le traitement de la méningite cérébro-spinale par la sérothérapie. Etudions maintenant l'application qui en a été faite.

A. Netter fut le premier auteur qui en ait fait l'application en France :

« J'en profiterai pour vous parler de la médication sérothérapique que, à ma connaissance, j'ai, le premier, utilisée en France, médication dont l'emploi me semble désormais s'imposer aux cliniciens. »

Malgré les conseils de Jochmann, S. Flexner, Ch. Dopter et de A. Netter qui écrivait en 1908 :

« Il ne faudra pas hésiter à employer le sérum méningococcique en injections intra-rachidiennes aussitôt que l'examen d'un liquide obtenu par ponction lombaire aura révélé la présence de cocci ne retenant pas le Gram. »

Pendant quelque temps la sérothérapie ne fut administrée que loin des méninges, c'est-à-dire par toutes les voies autres que l'injection intra-rachidienne, en particulier par la voie sous-cutanée, mais les résultats furent décevants, ainsi la méthode pouvait être jugée inefficace. En effet, que penser de l'efficacité de cette méthode lorsqu'on examine le tableau suivant, si ce n'est que

la méthode ne présente aucune efficacité thérapeutique, le meilleur résultat est en effet marqué par la statistique de CURRIER, diminution de la mortalité de 3,4 % seulement.

	Mortalité sans sérum	Mortalité après l'injection de sérum en sous-cutanées
SCHULTZ	53,7 %	56,3 %
TOBBEN	56,7 %	54,5 %
HUBER	—	55,9 %
MULLER	73,3 %	78 %
ROBB	72,3 %	74 %
CURRIE	70,1 %	64,76 %

Ainsi Ch. DOPTER, devant le danger que pouvait faire courir une telle application de la méthode sérothérapique et devant son inefficacité, précise-t-il à nouveau en 1910 :

> « Ces faits s'expliquent aisément par le peu de perméabilité des méninges de dehors en dedans. Pour la même raison, la voie intraveineuse n'offre aucun avantage. Pour être réellement actif, le sérum doit être mis en contact avec la méninge malade et introduit par voie rachidienne après ponction lombaire. »

Certains auteurs jugeant cette méthode insuffisante, soit par suite de « défaut entre les lacs spinaux et cérébraux », soit par suite de cloisonnement, préconisèrent des injections intraventriculaires. Mais, critique Ch. DOPTER :

> « Ces divers procédés ne sauraient être que des procédés d'exception, à n'appliquer que dans les cas désespérés ou l'échec de la sérothérapie par voie rachidienne est notoire. »

Appliquée ainsi strictement, la sérothérapie apporta une très importante amélioration dans le pronostic de la méningite cérébrospinale à méningocoques. Voici quelques statistiques qui permettaient de considérer la sérothérapie comme une immense victoire.

Voici celles rapportées par Ch. DOPTER en 1910 :

S. FLEXNER : 442 cas — 147 décès, soit une mortalité de 33 % qui, après rectification (c'est-à-dire élimination des cas

pour lesquels la sérothérapie fut administrée soit trop tardivement, soit mal) n'est plus que de 25,4 %.

Afin d'avoir un point de comparaison, S. FLEXNER précisa que durant cette même période, parmi les malades atteints de méningite et non traités par la sérothérapie, la mortalité oscillait entre 70-80 %.

Ces résultats de S. FLEXNER furent confirmés par KROHME, LÉVY, HOHN, TOBBEN, CROCCO utilisant le sérum de KOLLE et WASSERMANN : 158 cas — 29 décès, mortalité de 18,35 % ; par SCHONE (sérum de JOCHMANN), mortalité de 27 % ; et par Ch. DOPTER lui-même qui réunit les observations de 402 cas traités sur l'ensemble du territoire français. Parmi ces 402 cas, il n'y eut que 66 décès à déplorer, soit une mortalité de 16,44 % (mortalité rectifiée : 12,27 %), alors que celle observée chez les sujets non traités étaient de 65 %.

Jusqu'en 1912, DOPTER a étudié 882 cas, suivis de 129 décès dont il en élimine 32, ce qui donne une mortalité de 11,7 %.

La mortalité est donc bien abaissée; mais il existe cependant des échecs durant cette période allant jusqu'en 1914 et Ch. DOPTER ne les nie pas « il ne s'agit pas de les nier, ils existent » et il les attribue au jeune âge des malades qui présentent une résistance moindre et réagissent moins bien au sérum. Rapportant les statistiques de la mortalité en 1912, il met bien en évidence ces derniers points :

	FLEXNER (1908)	NETTER	DOPTER
Sujets de moins de 1 an .	50 %	50 %	48,6 %
Sujets de 1 à 2 ans	42,1 %	0 (6 cas)	20,1 %
Sujets de 2 à 5 ans	23,5 %	16,6 %	9,2 %
Sujets de 5 à 10 ans ..	11,4 %	12,5 %	8,5 %
Sujets de 10 à 20 ans ..	23,8 %	0 (8 cas)	10,2 %
Sujets de plus de 20 ans .	26,4 %	0 (8 cas)	14,1 %

L'affection est donc d'autant moins influencée par le sérum que l'enfant est plus jeune. Nous connaissons non pas tant les difficultés du diagnostic précoce chez les enfants, que le fait fréquent de ne pas y penser. Or la sérothérapie est d'autant plus efficace qu'elle est plus précoce; en voici la preuve :

Flexner (1908) :

— malades traités avant le troisième jour : mortalité 14,9 % ;

— malades traités du quatrième au septième jour : mortalité 22 % ;

— malades traités au delà du septième jour : mortalité 36,4 %.

Dopter :

— malades traités avant le troisième jour : mortalité 8,2 % :

— malades traités du quatrième au septième jour : mortalité 14,4 % ;

— malades traités au delà du septième jour : mortalité 24,1 %.

Telles sont les causes d'insuccès que l'on pouvait invoquer jusqu'en 1914, date à laquelle le taux de mortalité de la méningite cérébro-spinale à méningocoques semblait avoir fortement diminué, mais à partir de laquelle les résultats furent beaucoup moins brillants :

« Dès les premiers essais, écrit Ch. Dopter en 1936, la sérothérapie anti-méningococcique s'est montrée de beaucoup supérieure dans tous ses effets aux procédés utilisés jusqu'alors ; malgré des échecs inévitables, son pouvoir curatif reconnu par tous était indiscuté. »

La mortalité était en effet tombée :

— à 10,9 % pour Netter ;

— à 43 % pour J. Comby (Société Médicale des Hôpitaux, 21 mai 1909) ;

— à 19 % pour Teissier (Société Médicale des Hôpitaux, mai 1909) ;

— à 31 % pour S. Flexner (1908) ;

— à 18 % pour Koplick et pour Wassermann ;

— à 5 % pour Kolle ;

— à 15 % pour L. Martin (Société Médicale des Hôpitaux, 1915).

P. Mauriac a pu écrire :

« La sérothérapie anti-méningococcique a eu ses jours de gloire entre 1910 et 1925. Elle a vieilli ensuite et perdu beaucoup de son pouvoir. »

La sérothérapie a, en effet, vieilli et les statistiques suivantes le confirment :

1914. Angleterre :
ROLLESTON, mortalité 61 % ; ELLIS, mortalité 68 % ; FORSTER, mortalité 55 %.

1916. France (TEISSIER) :
avant la guerre, mortalité 35 % ;
en 1916, mortalité 50 à 55 %.

1924. France (TEISSIER) :
mortalité 80 % (chiffre identique à celui des sujets non traités).

1924-1929. France (DEBRÉ) :
13 nourrissons, mortalité 82 %.

1928. Statistique de l'armée :
1908-1914 : mortalité 25 % ;
1920-1928 : mortalité 35 %.

1923-1930. CHALIER :
moins de 15 ans, mortalité 54 % ;
adultes, mortalité 50 %.

1929. Angleterre (PETERS) :
mortalité 83,5 %.

1931. Italie (1929-1931) (VASILE) :
mortalité 70 %.

1930. Etats-Unis (SMITHBURN) :
mortalité 63 %.

1934. LEMIERRE :
mortalité 47 %.

Devant ces statistiques, les thérapeutes se montrèrent fort circonspects sur l'efficacité thérapeutique de la sérothérapie.

En 1923, au Congrès de Bordeaux, Ch. DOPTER reconnaît que même avec un traitement bien conduit, la mortalité est devenue plus importante que celle qu'il avait remarquée au début de la sérothérapie.

En 1925, P. TEISSIER se demande s'il y a lieu de continuer le sérum puisque les résultats sont les mêmes qu'avant la sérothérapie.

En 1931, MONIER-VINARD, CHABANIER et PERRAULT, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, rapportant un décès de méningite cérébro-spinale, écrivaient :

« Nous n'avons pas fait usage du sérum anti-méningococcique. Peut-être avons-nous eu tort, mais comme tant d'autres, nous avons eu avec cette médication de si fâcheux échecs que nous n'espérons plus d'elle une efficacité dont elle ne nous a pas donné jadis une preuve évidente. »

La malade fut traitée par les endoprotéines intra-rachidiennes et intra-musculaires. Elle mourut d'ailleurs.

Devant une telle attitude du corps médical envers la sérothérapie dans laquelle on avait mis tant d'espoir, son propagateur en France en particulier : Ch. DOPTER en 1936, fit une nouvelle mise au point tout en précisant :

« Toutefois à l'enthousiasme qui a marqué la période initiale de cette méthode a succédé une période de dénigrement qui s'est manifestée sur tous les points du globe ; l'efficacité de la sérothérapie fut mise en doute et son emploi a failli être compromis. »

Il réfute les arguments de ses adversaires; en aucun cas le sérum, s'il est préparé dans des instituts qualifiés, ne saurait être incriminé; et il fait ressortir que de nombreux échecs sont dus à une association microbienne et au fait que le diagnostic bactériologique est plus compliqué. En effet, devant les premiers échecs de la sérothérapie, nous le relations plus haut, on mit en évidence différentes souches de méningocoques, en particulier la souche B.

M. AYNAUD écrira :

« Les auteurs avant 1914 avaient bien signalé des méningites atypiques s'écartant de la moyenne, mais ces cas étaient exceptionnels. A partir de 1915, les échecs de la sérothérapie se multiplièrent ; en réalité, les méningites cérébro-spinales étaient dues à des germes nouveaux ou observés exceptionnellement autrefois. »

Il s'agit de ces souches : A, B, C. Il fallut donc faire un diagnostic bactériologique plus précis pour pouvoir combattre ces nouvelles souches; le sérum agissant contre la souche A, étant inefficace contre les autres souches. Ce diagnostic pouvait donc donner lieu facilement à des erreurs de laboratoire, et c'est pour permettre à ces recherches plus minutieuses d'être faites avec

grand soin que Ch. DOPTER créa le sérum polyvalent, permettant d'attendre le résultat précis du laboratoire, qui donnera les indications du sérum spécifique à utiliser. Mais ce sérum polyvalent serait pour certains auteurs une des causes de l'augmentation de la mortalité. En particulier pour L. RAMOND (1916) :

> « A ne considérer que notre propre observation, la gravité de nos cas nous a semblé plus considérable qu'en temps de paix, et le pourcentage de guérisons inférieur à celui que signale NETTER dans son ouvrage aujourd'hui classique. Cela tient évidemment au surmenage intensif ... peut-être enfin à la qualité du sérum antiméningococcique actuellement en usage. Ce sérum, à l'encontre du sérum antérieur de DOPTER, est en effet polyvalent ; il n'est pas démontré que son pouvoir anti-microbien vis-à-vis du méningocoque soit aussi considérable que celui du sérum primitif. »

Ch. DOPTER fit préparer un sérum spécifique de la souche B, mais celui-ci se montra moins efficace. Le cheval, en effet, réagit beaucoup moins bien à la souche B qu'à la souche A. La sérothérapie se trouvait en face du méningocoque B beaucoup moins bien armée qu'en face du méningocoque A. Mais les statistiques seraient restées les mêmes et on n'aurait pas pu invoquer cette nouvelle étiologie comme excuse à la décadence de la sérothérapie si, à partir de 1914 justement, il n'existait une proportion plus importante de méningites à méningocoques B qu'auparavant; à titre d'exemple, voici le tableau que NICAUDIE publie dans sa thèse :

	Souche A	Souche B	Souche C
1914	95 %	5 %	
Pendant la guerre .	15 %	85 %	
1928	86 %	6 %	6 %
1930	76 %	10 %	3 %

Il semble donc qu'il y ait une coïncidence fâcheuse pour la sérothérapie. L'ascension de la proportion des méningocoques de la souche B, souche plus virulente et réagissant moins à ce mode de traitement.

Devant ces échecs, eut lieu à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en juin 1926, une discussion provoquée par ces réflexions de COURTOIS, SUFFIT et G. GARNIER :

« Dans toutes ces observations, comme dans celles que nous apportons, l'échec de la sérothérapie est plus ou moins manifeste. Dans ces cas, à moins que des modifications heureuses surviennent dans la qualité du sérum anti-méningococcique, nous nous demandons jusqu'à quel point il peut être inoffensif pour le malade de continuer à injecter, comme on le fait actuellement, de grosses quantités de sérum qui viennent troubler profondément la composition du liquide céphalo-rachidien, sans influencer la marche de l'affection. Depuis la guerre, en effet, le sérum anti-méningococcique se montre de moins en moins efficace. On ne constate plus cette action spécifique et rapide qu'on se plaisait à enregistrer autrefois. M. Pierre Tessier, dans une clinique publiée dans le *Bulletin Médical* du 25 juillet 1925, insiste sur ces échecs, en étudie les causes. Il montre que la sérothérapie peut échouer dans des circonstances où le sérum semble seul responsable, et il se demande s'il ne faut cesser de croire à l'activité du sérum anti-méningococcique. »

A cette attaque contre la sérothérapie, L. Martin réplique :

« La vaccination peut être utile dans des cas de généralisation, mais elle ne peut remplacer la sérothérapie. On oublie trop que la précocité de l'intervention est le facteur principal de toute sérothérapie ; et les auteurs n'ont pas signalé le moment de leur intervention, cela peut expliquer en partie leurs échecs. Il y a d'autres causes qui font que la sérothérapie anti-méningocoque n'est pas efficace et il faudrait les éliminer avant de jeter le discrédit sur le sérum. »

Mais malgré tout, la sérothérapie, après avoir été l'espoir de ce début du siècle, fut abandonnée par certains, appliquée sans grand enthousiasme par d'autres, prônée seulement encore par quelques auteurs, dont Ch. Dopter qui avec beaucoup de raisons conseille son application, puisqu'en tous les cas aucun autre traitement ne vaut celui-ci.

Et, en effet, nous le verrons dans le chapitre suivant, de nombreux autres traitements, dits « traitements adjuvants », furent essayés sans donner de bons résultats.

Mais avant d'aborder ce chapitre des traitements adjuvants, étudions les autres sérothérapies appliquées aux méningites.

En premier lieu, signalons qu'avant que ne fut définitivement admis le sérum anti-méningococcique, de nombreux auteurs préconisaient l'injection de *sérum anti-diphtérique, basant leur opi-*

nion sur le fait que même le sérum normal de cheval pouvait provoquer dans l'organisme une réaction bienfaisante.

En juillet 1909, LEMOINE et GAEHLINGER rapportaient devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation d'une méningite cérébro-spinale vérifiée par la ponction lombaire, qu'ils guérirent par trois injections intra-rachidiennes de 20 cm^3 et une de 30 cm^3 de sérum anti-diphtérique, et ils rapportaient également un cas de BLANC (*Caducée* du 20 mars 1929) dans lequel une amélioration fut obtenue par l'injection sous-cutanée de sérum de ROUX. Les auteurs concluent :

> « Sans vouloir exagérer les bienfaits de cette thérapeutique, elle nous a paru néanmoins intéressante à signaler. Il est bien possible que ce malade eut guéri sans aucune médication, mais il nous semble néanmoins que le sérum anti-diphtérique a une action réelle. »

Cette conclusion eut une réponse immédiate. Ce fut A. NETTER qui la fit la semaine suivante devant la même société :

> « Aussi nous paraît-il indispensable de protester sans retard, de dire et prouver que nos confrères ont été abusés par des coïncidences fortuites, que le sérum anti-diphtérique n'a été pour rien dans la guérison de leur malade. Voici en effet plus de quatre ans que le procès de l'emploi de sérum antidiphtérique a eu lieu, que le verdict a été rendu, et le jugement ne saurait comporter d'appel. »

Et il conclut :

> « En administrant le sérum anti-diphtérique à un malade, au lieu de recourir au sérum anti-méningococcique, on ne gaspille pas seulement un médicament, on prive le malade d'un remède qui aurait eu les plus grandes chances de le guérir. »

Cette étude de la valeur thérapeutique du sérum anti-diphtérique fut faite surtout en Amérique, où est née cette méthode.

> « C'est dans ce pays qu'est née réellement la méthode, c'est là qu'elle a sombré en peu de mois. »

Son créateur fut WOLFF qui, en 1904, constatait la destruction rapide de cultures de méningocoques par le sérum anti-diphtérique. WOLFF publia 3 cas de guérisons sur 4 cas traités, et WAITZFELDER (*Medical Record,* 11 mars 1905), 5 guérisons cer-

taines et 4 améliorations sur 17 cas traités. Mais ce ne fut qu'un feu d'artifice et les échecs commencèrent à s'accumuler. PEABODY et JACOBI (*Medical Record,* mai 1905), sur 22 malades, n'eurent que 2 guérisons certaines, 2 convalescences, 5 malades dans un état encore très grave, 2 moribonds et 11 morts. J.-S. BILLINGS, en juin 1906, confirme les mauvais résultats de cette sérothérapie durant les épidémies de 1904 et 1905 à New-York :

> « Le sérum anti-diphtérique fut employé dans 313 cas, dont 223 se terminèrent par la mort, soit une mortalité de 71 %. Une étude attentive de tous les cas décédés montra que la croyance dans l'effet curatif du sérum anti-diphtérique était sans fondement. »

Ce mode thérapeutique fut donc délaissé et ceci avec d'autant plus de facilité que le sérum anti-méningococcique allait commencer à devenir le roi de la thérapeutique de la méningite cérébro-spinale épidémique.

Mais essayons maintenant de dégager le résultat de la sérothérapie dans les méningites autres que la méningite à méningocoques.

Au début de 1912 naquit la sérothérapie anti-paraméningococcique. En effet, nous le disions plus haut, des germes se rapprochant beaucoup du méningocoque furent mis en évidence, l'attention ayant été attirée par les différences d'agglutination qu'ils présentaient avec le méningocoque, donc par l'inefficacité de la sérothérapie anti-méningococcique dans les méningites dont ils étaient l'agent pathogène. Inefficacité totale qui faisait dire à MÉNÉTRIER et BOIDIN en juin 1912 :

> « Le pronostic des méningites à paraméningocoques est particulièrement grave ; tous les cas actuellement connus se sont terminés par la mort. »

Mais à cette époque, Ch. DOPTER, à l'Institut Pasteur, devant la fréquence de ces méningites, commençait déjà à préparer un sérum spécifique qui est

> « actuellement fourni par l'Institut Pasteur, sérum qui, au point de vue expérimental, semble avoir la même valeur curatrice que le sérum anti-méningococcique ».

Le 14 juin 1912, le premier cas de septicémie para-méningococcique guéri par le nouveau sérum était présenté devant la

Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par BARRAL, COULOMB et COUTON qui pensaient pouvoir l'appliquer aux méningites.

> « Il est à présumer que, dans la méningite produite par ce germe, ce sérum introduit par la voie rachidienne donnerait des résultats intéressants. »

Ces espérances furent réalisées par WIDAL et WEISSENBACH qui, en juillet 1912, pouvaient présenter à l'Académie de Médecine le premier cas de méningite à paraméningocoques guéri par le nouveau sérum de DOPTER.

Ce sérum conquit peu à peu du terrain et le nombre de guérisons mises à son actif augmenta. MÉRY, SALINS et WILBORTS mettent ce fait en évidence en février 1913 :

> « Tandis que l'un (sérum anti-méningococcique), non seulement n'a rapidement sur le paraméningocoque aucune action et occasionne des troubles extrêmement graves, l'autre (sérum anti-paraméningococcique) au contraire a un pouvoir curatif presque immédiat. »

Mais la technique d'utilisation n'est pas définitivement fixée. A. NETTER, en effet, conseille d'utiliser un sérum polyvalent, alors que MÉRY et quelques autres auteurs critiquent cette manière de procéder :

> « M. NETTER insiste sur la moindre fréquence des insuccès lorsqu'on emploie un sérum polyvalent, celui de FLEXNER par exemple ; il est moins certain qu'un unique sérum, capable d'exercer son action spécifique sur les diverses races de méningocoques, serait un remède idéal ; mais ce que nous savons en général du sérum polyvalent, et en particulier du sérum anti-streptococcique, engage à formuler quelques réserves, ainsi que l'a fait remarquer DOPTER, et peut-être à l'heure actuelle est-il plus prudent chez tout malade atteint de méningite cérébro-spinale, d'essayer le sérum anti-méningococcique aux doses habituelles, puis si celles-ci n'ont pas une action très nette sur les signes locaux et généraux, d'employer tout en faisant la recherche de l'agglutination, le sérum anti-paraméningococcique. »

C'est cet avis qui semble avoir prévalu puisqu'une année plus tard BOIDIN et PASTEUR VALLERY-RADOT proposent à nouveau cette méthode, conseillant de n'injecter le sérum anti-paraméningococcique que si l'inefficacité du sérum anti-méningococcique est manifeste.

Cependant quelques méningites à paraméningocoques ne réagissaient pas à ce sérum spécifique et comme la sérothérapie antiméningococcique, la sérothérapie anti-paraméningococcique soit isolée, soit sous forme de sérum polyvalent, fut sujette à bien des critiques et suivit le sort de son aînée.

Ce début du XX^e^ siècle qui fut la période de la sérothérapie, vit celle-ci s'attaquer aux méningites streptococciques. Mais dans ce domaine la sérothérapie fut totalement inefficace et n'a même pas soulevé quelque espoir.

En 1933, le sérum anti-streptococcique de H. VINCENT fut reconnu par certains thérapeutes, dont l'auteur, comme efficace dans les septicémies et méningites causées par ce germe. C'est ainsi qu'en Avril 1933, CANUYT et ses collaborateurs purent rapporter une observation de méningite à streptocoques hémolytiques qui guérit. Mais la sérothérapie ne fut pas le seul traitement appliqué; en effet, l'abcès de fixation et des évacuations abondantes de liquide céphalo-rachidien lui étaient adjoints. Cependant en mai 1934, H. VINCENT rapporte 7 cas de guérisons sur 8 malades traités. Malgré tout, les résultats ne peuvent être comparés à ceux obtenus dans la méningite cérébro-spinale à méningocoques, car toutes ces méningites étaient consécutives soit à des traumatismes crâniens, soit à des otites; or, on connaît l'heureuse influence que peut avoir à elle seule l'intervention chirurgicale supprimant soit un foyer de suppuration, soit une rétention purulente. D'une façon générale, on ne peut guère attribuer de valeur thérapeutique à la sérothérapie anti-streptococcique.

Il en sera malheureusement de même dans l'ensemble de la sérothérapie appliquée aux méningites pneumococciques.

En 1912, R.-V. LAMAR fit de nombreux travaux sur les affections à pneumocoques en général, et sur la méningite due à ce germe en particulier. Il reprend avec le pneumocoque des expériences sensiblement identiques à celles qu'avait faites S. FLEXNER six ans plus tôt pour le méningocoque. Comme lui, il opère sur des singes chez lesquels il a provoqué une méningite semblable à celle que présente l'homme. En premier lieu, il utilise un sérum obtenu chez le cheval, comme l'avait fait S. FLEXNER. Mais il n'obtient aucun résultat favorable. Sur 11 singes traités de cette façon, 2 seulement ont survécu et il conclut que le sérum seul

n'amène aucune guérison et ne fait que retarder l'issue fatale. Aussi prépare-t-il une autre thérapeutique dans laquelle, au lieu d'utiliser le sérum seul, il lui adjoint de l'oléate de sodium et de l'acide borique. Ce mélange permet la destruction du microbe *in vitro* et également *in vivo*. Il traite ainsi 19 singes et obtient 9 guérisons.

Ces expériences font ressortir deux faits; d'abord l'inefficacité du sérum anti-pneumococcique employé seul, inefficacité confirmée par les cas de MATTHES, de GROBER; d'autre part, la plus grande efficacité de ce sérum lorsqu'il est additionné d'oléate de sodium et d'acide borique. Mais malheureusement, NETTER l'écrira plus tard :

« Cet adjuvant ne saurait d'ailleurs être utilisé chez l'homme. »

Suivant ce dernier auteur, les échecs de la sérothérapie anti-pneumococcique seraient dus :

— à la septicémie habituelle;
— à la prolifération très rapide du germe;
— à la pauvreté de la réaction leucocytaire;
— à la capsule qui entoure le pneumocoque.

Quelques cas de guérison de méningites pneumococciques. traitées par le sérum, ont cependant été publiés, en particulier les cas de SCHLESINGER, de KLEINSCHMIDT, de LAIGNEL-LAVASTINE et BERNAL, mais de façon générale, il semble plutôt que la sérothérapie anti-pneumococcique ait été totalement inefficace. Ceci est l'avis de H.-L. HODES, H.-S. GIMBEL et G.-W. BERNETT :

« Entre 1930 et 1936, aucune thérapeutique spécifique n'était employée, et les 29 patients traités pendant cette période sont morts. »

de A. NETTER, ainsi que de C. HURIEZ et PARIS :

« Mais, écrivait A. NETTER, quelles que fussent les thérapeutiques employées (sérothérapie, vaccinothérapie, abcès de fixation, transfusions simples ou immuno-transfusions), la guérison survenait dans moins de 10 % des cas. »

Nous assistons donc là à un nouvel échec de la sérothérapie.

Par contre, il y a un domaine dans lequel ce mode thérapeutique, suivant les travaux américains d'ALEXANDER et SILVERSTONE, semble avoir donné de meilleurs résultats, domaine que

nous étudierons dans le chapitre de la sulfamidothérapie; il s'agit *du traitement des méningites dues au bacille de Pfeiffer qui, suivant ces auteurs, réagit beaucoup mieux si l'on conjugue le sérum d'Alexander aux sulfamides, qu'à la médication sulfamidée isolée.*

Nous voici arrivés à la fin de l'étude de la sérothérapie qui avait fait naître tant d'espoirs au début du siècle. Malheureusement, elle fut loin de combler toutes les espérances, et si dans une certaine mesure, elle a eu de bons résultats dans le traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques, elle fut par contre tout à faite décevante dans les autres méningites.

Le pronostic de la méningite cérébro-spinale était amélioré, le taux de la mortalité était inférieur à celui du début du siècle, mais restait malgré tout assez élevé et les statistiques les plus favorables admettent une mortalité moyenne de 40 %.

Le pronostic des autres méningites ne fut par contre aucunement amélioré par les différentes sérothérapies spécifiques, et il restait toujours aussi grave.

Pour remédier à ces échecs, les auteurs entreprirent de mettre en œuvre d'autres thérapeutiques; ce sera l'objet de notre prochain chapitre : les traitements adjuvants.

LES TRAITEMENTS ADJUVANTS

Ces traitements adjuvants comprennent essentiellement la vaccinothérapie, la protéinothérapie, l'endoprotéinothérapie, l'abcès de fixation et, plus tardivement, les antiseptiques tels que la gonacrine, l'acridine, la trypaflavine. Les uns sont spécifiques, telle la vaccinothérapie, les autres ne sont basés que sur les phénomènes de choc qu'ils provoquent et sont alors dirigés plus, semble-t-il, contre la septicémie qui, suivant de nombreux auteurs, accompagne toujours la méningite que contre l'atteinte méningée elle-même. Nous parlerons en dernier lieu des grands lavages du canal rachidien, préconisés par certains auteurs, et enfin de l'importance de l'intervention chirurgicale dans les méningites secondaires soit à un traumatisme, soit à une infection oto-mastoïdienne.

Ch. DOPTER en 1923, au Congrès de Bordeaux, étudiant ces divers traitements adjuvants, disait d'eux :

> « Il est encore certaines circonstances où le problème reste obscur, où la sérothérapie ne donne pas tout ce qu'elle semble pouvoir donner. Aussi, dans les cas où, malgré l'application rigoureuse des règles aujourd'hui classique de cette dernière l'infection résiste à l'efficacité habituelle de cette méthode, a-t-on imaginé d'autres procédés dont l'un est spécifique, c'est la vaccinothérapie ; les autres sont dénués de ce pouvoir : parmi eux se rangent les abcès de fixation, la protéinothérapie, la pyothérapie. »

L'étude de la vaccinothérapie fut entreprise dès 1907 par les auteurs anglais et américains et la première observation que nous ayons pu relever qui fasse mention de ce mode thérapeutique est celle de MACKENZIE. Il s'agit d'une méningite traînante, traitée avec succès par la répétition des ponctions lombaires et les injections de vaccin. Mais l'auteur ne sait pas encore quelle valeur thérapeutique il faut attribuer à la vaccinothérapie :

« Je suis convaincu du bénéfice retiré par le traitement par ponction lombaire, mais sur l'effet de la vaccinothérapie, on ne peut pas encore se prononcer avec certitude ... Aucune conclusion ne peut être tirée de la publication d'un seul cas. »

Les auteurs anglais et américains poursuivent leurs recherches et, en France, ce fut surtout L. Boidin qui s'attacha à ce problème. En 1915, cet auteur avec Weissenbach présenta à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, une méningite localisée de la base avec méningococcémie et réaction du liquide céphalo-rachidien, mais réaction aseptique. Il la traita par suite de l'inefficacité de la sérothérapie, à l'aide d'un vaccin préparé avec les méningocoques isolés du sang du malade. Malheureusement, cette tentative ne fut pas démonstrative, car le malade continua à se cachectiser et la guérison ne fut certaine qu'après institution d'un abcès de fixation. Aussi il n'est pas évident que, sur ce premier essai de vaccinothérapie, on puisse construire une nouvelle méthode de traitement puisque, et ce sera le cas de la plupart des méningites traitées par la vaccinothérapie, il y fut ajouté une autre méthode de traitement, le plus souvent l'abcès de fixation. Cependant dès cette date, L. Boidin semble attribuer un rôle thérapeutique au vaccin :

« Il est certain que notre intervention thérapeutique a été efficace. Nous serions portés à ne reconnaître à la vaccinothérapie qu'un rôle préparatoire, favorisant, et quand on voit la chute de la température coïncider d'une façon aussi rigoureuse avec l'évacuation de l'abcès de fixation, on ne peut s'empêcher d'attribuer à ce dernier le rôle déterminant dans la guérison ... La vaccinothérapie prépare le terrain, elle augmente le pouvoir opsonisant du sérum, rend les germes pathogènes plus facilement phagocytables et c'est sur le terrain préparé que l'abcès de fixation déclenche la poussée leucocytaire libératrice. »

L'auteur préparait un vaccin dès que la sérothérapie s'était montrée inefficace et l'injectait par voie sous-cutanée à des doses progressivement croissantes :

« Les résultats ont paru favorables d'une façon générale, mais ils n'ont été évidents que dans certains cas. Lorsque l'action de la bactériothérapie était insuffisante, ils (Boidin et Weissenbach) complétaient le traitement par la création d'un abcès de fixation. »

En 1917, L. Boidin publie un autre cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques résistant à la sérothérapie et améliorée

par le vaccin, mais qui ne fut définitivement guérie qu'après une deuxième injection d'émulsion microbienne, suivie, elle, de la création d'un abcès de fixation. Mais dès cette date l'auteur insiste sur le fait qu'il ne faut pas considérer cette méthode comme l'acte thérapeutique essentiel :

« Mais nous le rappelons en terminant, il ne s'agit là que d'une médication adjuvante, d'une médication de secours et il est bien entendu que la sérothérapie est la médication indispensable, héroïque, de la méningite cérébro-spinale et qu'elle doit être poursuivie jusqu'à la limite de ses possibilités. »

A. NETTER n'est pas favorable à cette nouvelle méthode, suivant en ceci l'avis des auteurs américains et anglais :

« Je n'ai jamais eu recours encore aux injections des vaccins méningococciques ; mais j'ai connaissance des nombreux emplois de ce vaccin isolé ou combiné au sérum anti-méningococcique faits par les médecins américains et surtout par nos confrères d'Angleterre. Les résultats n'ont pas été encourageants. »

Cependant, en France, les recherches se poursuivent. En 1918, FLORAND et N. FIESSINGER, puis VAUCHER et SCHMIDT s'attachent à ce problème. Mais s'ils obtiennent quelques résultats, aucun ne permet d'attribuer une valeur spécifique à cette méthode.

Dans la lutte contre la méningite, des recherches sont poursuivies plus spécialement par NEMMARCK en Angleterre, par L. BOIDIN en France :

« Pour expliquer son action dans la méningite, il serait intéressant de démontrer le passage des anticorps du sang dans le liquide céphalo-rachidien. C'est parce que ce passage paraît difficile et insuffisant que la méningite est traitée par introduction du sérum dans le sac arachnoïdo-piémerien et dans les cas où la sérothérapie est inefficace, c'est encore par voie intra-rachidienne qu'ont été pratiquées les tentatives d'auto-sérothérapie ou d'injections de sérum de convalescents. C'est encore pour ce motif que NEMMARCK injecte le vaccin par voie rachidienne. »

Mais cette voie n'est pas généralisée et la majorité des auteurs pratiquent la vaccinothérapie par voie sous-cutanée ou intra-veineuse :

« Les vaccins anti-méningococciques étant extrêmement peu toxiques, il y a intérêt à employer des doses assez fortes : les voies sous-cutanées et intra-veineuses ont, chacune, leurs indications.

Jusqu'à plus ample informé, il y a intérêt à tenter tout d'abord la bactériothérapie avec un vaccin spécifique de préférence, un autovaccin ou à son défaut un stock-vaccin du même type. Si l'identification du germe n'a pu être faite, on utilisera un stock-vaccin polyvalent. »

Cette vaccinothérapie fut considérée comme un excellent moyen adjuvant par quelques auteurs, dont L. Boidin, Lortat-Jacob et Grivot :

« Il n'est pas douteux qu'il s'agit dans ces deux cas (méningites généralisées) de méningites à staphylocoques dont la guérison a été obtenue par l'emploi systématique et répété du vaccin staphylococcique et des ponctions lombaires. »

et F. Bezançon, R. Weissman-Netter et Destouches, qui améliorent un cas de méningite à staphylocoques avec septicémie par l'emploi de lysat-vaccin, mais dans ce cas, ils n'obtiennent la guérison qu'après abcès de fixation.

La vaccinothérapie semble donc avoir eu une certaine vogue, mais ne semble pas avoir été retenue par l'ensemble des praticiens qui cherchèrent d'autres traitements adjuvants, en particulier la thérapeutique de choc et plus tard la chimiothérapie.

C'est ainsi que l'abcès de fixation, qui n'est pas à proprement parler une thérapeutique de choc, mais qui, par certains, est classé avec ce mode thérapeutique, fut très employé dans les méningites et très nombreuses sont les observations où il semble bien avoir été l'élément déterminant de la guérison. C'est le cas de presque toutes les observations dans lesquelles la vaccinothérapie a été mise en pratique et qui presque toutes ont vu mettre en œuvre l'abcès de fixation. Il ne s'agit pas d'un traitement particulier à la méningite, mais à l'infection généralisée qu'est, dans la plupart des cas, la méningite, dans tous les cas même pour certains auteurs. Les premiers cas de méningites à méningocoques guéris par cette méthode, ou tout au moins dans lesquels il semble que l'abcès ait eu un rôle déterminant dans la guérison, furent publiés par Carles dans sa thèse, et, avec Arnozan, en 1905. La même année, Vallot publie 3 cas de guérisons, puis plus tard les observations se multiplient, tant dans les méningites à méningocoques que dans celles causées par le staphylocoque, le streptocoque, mais dans aucun cas il n'y a d'observations où ce traitement fut mis en œuvre à lui seul, si ce n'est

dans les cas tout à fait initiaux. Dans l'ensemble, il fut associé à la vaccinothérapie, à l'intervention chirurgicale, aux ponctions lombaires répétées suivies ou non de lavages rachidiens. Si bien qu'on ne peut exactement apprécier sa valeur thérapeutique. Il semble cependant que, dans la plupart des cas, il fut très salutaire; mais probablement seuls les cas favorables ont été publiés et les insuccès passés sous silence, ou jugés inintéressants.

En 1926, il a paru à L. Boidin que dans au moins 25 cas de septicémie à méningocoques, avec ou sans méningite, l'abcès de fixation a eu une heureuse influence. Ce serait également l'avis de A. Netter qui aurait obtenu 3 guérisons de méningites cérébro-spinales à pneumocoques et 2 de méningites cérébro-spinales à méningocoques.

A la même époque, E. Lesné, R.-A. Marquézy et Lambling publient 2 guérisons de méningococcémie prolongée à forme pseudo-palustre, consécutives à l'abcès de fixation. Ces auteurs considèrent que ce mode thérapeutique constitue une des meilleures thérapeutiques de la septicémie à méningocoques B. Ils conseillent de le pratiquer vers la troisième semaine pour obtenir le maximum de résultats et prévenir la méningite qui apparaît le plus souvent vers la sixième ou huitième semaine.

Cette méthode fut pour la plupart des auteurs un auxiliaire précieux, certainement dans les septicémies, peut-être dans les méningites. Mais jamais il n'acquit droit de cité et fut même fortement combattu, en particulier par Y. Comby :

> « On peut reprocher à l'abcès de fixation de graves inconvénients : douleur plus ou moins vive ou prolongée, suppuration et décollements étendus, escarres parfois, fièvre pouvant atteindre 40°. C'est un mal ajouté à la maladie préexistante. Il faut donc abandonner cette pratique barbare renouvelée de l'ancienne médecine révulsive et dérivative par le séton, la vésication permanente, le caustique de Vienne. »

Critiqué ou non, ce mode thérapeutique ne fut jamais considéré comme un moyen particulièrement efficace, même en tant qu'adjuvant et des auteurs se tournèrent vers d'autres traitements.

C'est ainsi que la méthode de choc utilisa les injections de lait stérilisé, méthode préconisée dans les septicémies par Thiroleix, mais aucune utilisation pratique n'en fut faite dans les

méningites. On pratiqua des injections de peptones donnant des résultats encourageants à DUBARD et NOLF, mais non destinées à la lésion méningée elle-même. Aussi nous ne faisons que passer rapidement sur elles. Nous nous arrêterons un peu plus longtemps sur l'endoprotéinothérapie préconisée par REILLY et LUTON en 1926, et sur laquelle reviendront plus tard MELLE, MORET dans sa thèse et A. CHAVANY en 1929. Car s'il s'agit là également d'une méthode de choc, les auteurs pensaient qu'elle agirait un peu comme une médication spécifique, puisque basée sur un produit extrait d'un microbe déterminé. Il s'agit en effet d'un broyage de méningocoques cultivés sur gélose-ascite et dont on fait une solution à 8 ‰ avec de l'eau distillée. Ce mélange est placé à la glacière pendant vingt-quatre heures puis centrifugé. On obtient un produit qui contient une grande partie des albumines des microbes, mais ne possède aucune toxicité. Son injection provoque chez le sujet une réaction thermique et un frisson, son injection intra-rachidienne provoque une réaction méningée. Il s'agit donc bien essentiellement d'une médication de choc et on ne pouvait pas baser, sur le fait de sa préparation dérivant de corps microbiens, de plus grands espoirs que ceux mis dans les autres médications de choc. Malgré la possibilité d'injecter ce produit non toxique dans le canal rachidien, malgré les cas publiés par les auteurs de cette méthode, cas favorables dans certaines méningites subaiguës, ce traitement ne reste qu'une médication adjuvante et s'est, en tous les cas, montrée totalement inefficace dans les méningites aiguës et les méningites des nourrissons.

Les traitements adjuvants que constituaient la vaccination ou la thérapeutique de choc dans son ensemble, n'ont donc pas amélioré ou peu amélioré le pronostic général des méningites.

Une autre voie s'ébauche, voie qui se révèlera plus tard la grande voie thérapeutique : nous voulons dire la chimiothérapie. Etudions donc maintenant cette chimiothérapie en tant que méthode adjuvante, car avant la sulfamidothérapie elle ne saurait être considérée comme un traitement extrêmement efficace, et ses auteurs d'ailleurs ne la considéraient pas comme telle.

Nous avons, à la fin de notre chapitre consacré à la thérapeutique avant la sérothérapie, insisté sur l'emploi des sels col-

loïdaux d'argent et montrer que les résultats n'étaient pas très encourageants. En 1919, mais sans qu'il y ait eu de suite, est publié dans la *Gazette des Sciences Médicales de Bordeaux,* un cas de méningite grave guéri par un auto-vaccin et surtout par deux injections intra-rachidiennes de collabiase d'étain.

En 1911, MORGENROTH et LÉVY avaient mis en évidence le rôle protecteur et curatif d'un dérivé de la quinine, l'optochin (éthylhydrocupréine), contre le pneumocoque. Mais aucune application n'en avait été faite dans la méningite et cette thérapeutique ne s'appliquait, et presque exclusivement en Allemagne, qu'aux septicémies.

Mais c'est surtout à la suite des travaux de FRIEDMANN et DEICHER obtenant, en avril 1926, la guérison d'une méningococcémie subaiguë par l'emploi de la trypaflavine, que la méthode chimiothérapique revint à l'honneur. Ces auteurs, en effet, par suite de l'échec de l'autovaccinothérapie, firent à ce malade une première injection intra-veineuse de 0,3 g de trypaflavine. Cette injection fut suivie de la chute de la température, chute qui se maintint pendant un jour et fut suivie d'une recrudescence thermique. A une deuxième injection intra-veineuse, cette fois-ci de 0,5 g de trypaflavine, succéda une nouvelle chute thermique qui se maintint définitive malgré un léger clocher qui survint quatre jours après la deuxième injection.

Devant un tel résultat, les auteurs abandonnèrent la sérothérapie qui, à leur avis, était sinon nuisible, du moins inefficace, et injectèrent dans le canal rachidien des solutions de trypaflavine. Ils montrèrent qu'une solution au 1/10.000e injectée en quantité inférieure à la quantité de liquide céphalo-rachidien soustrait, n'amenait aucun trouble. Mais ils préférèrent réserver la trypaflavine aux méningites avec septicémie, injectant dans la méningite pure de l'optochin, utilisée par voie intra-rachidienne.

Ces expériences furent reprises en France par F. COSTE qui démontra que la gonacrine avait un rôle antiseptique certain, mais que malheureusement on ne pouvait pas l'utiliser par voie intra-rachidienne.

> « Il est fâcheux que ces antiseptiques (gonacrine, trypaflavine), caustiques et irritants ne puissent être utilisés par voie rachidienne dans la méningite cérébro-spinale. Des essais sur les chiens nous ont montré que 1 cm³ de gonacrine à 1/2.500e engendre une réac-

tion méningée puriforme aseptique, d'ailleurs résolutive. A 1/500e, 1 cm³ amène la mort de l'animal. Nous n'avons pas osé l'employer chez l'homme même à des doses très faibles. FRIEDMANN et DEICHER l'ont tenté dans un nombre de cas insuffisant pour une conclusion thérapeutique ... Quant à l'employer par voie intra-veineuse dans la méningite cérébro-spinale, on peut l'essayer, mais à titre purement adjuvant car le médicament ne paraît pas passer dans le liquide, au moins à doses efficaces décelées par la coloration de ce dernier. Dans un de nos cas à méningocoques A traité par les endoprotéines intra-rachidiennes, l'adjonction de trypaflavine, à la dose journalière de 10 cm³ (solution au 1/100e) n'empêcha pas la mort. Cependant, la trypaflavine nous semble indiquée contre l'élément infection sanguine, toujours associée à la méningite. »

Quelques auteurs cependant publient des cas dans lesquels l'efficacité de la trypaflavine ne semble pas devoir être mise en doute. Ce sont d'abord ceux de FRIEDMANN et DEICHER, puis de A. CHAVANY, A. ARNAUDET et G. GAILHARD (injections rachidiennes étagées) :

« Nous ne voulons pour l'heure présente tirer de ces cas heureux aucune conclusion formelle en ce qui concerne le traitement de la méningite cérébro-spinale. Nous avons utilisé la médication acridinique intra-rachidienne dans deux autres cas qui, eux aussi, ont évolué vers la guérison. Nous ne voulons pas en faire état dans cette communication, car chez eux nous avons injecté avant du sérum ou de l'endoprotéine de REILLY. »

En 1928, H. DARRÉ, ALBOT, BERDET et LAFAILLE conseillent cependant d'adjoindre systématiquement la chimiothérapie par la trypaflavine intra-veineuse à la sérothérapie anti-méningococcique par voie intra-rachidienne.

En 1929, VEILLON, René MARTIN et Et. ROUX, après échec de la protéinothérapie, guérissent une septicémie à méningocoques par la chimiothérapie acridinique et, à cette occasion, insistent sur le fait qu'il ne s'agit pas d'un choc, mais d'un pouvoir stérilisant très actif :

« On ne peut d'ailleurs invoquer pour la médication à base d'acridine, l'action d'un choc, car nos injections n'ont été suivies d'aucune réaction générale ni fébrile. Il semble bien plutôt que ces colorants soient doués pour les méningocoques, ainsi que pour le gonocoque et le mélitensis, germes qui ont de nombreux caractères communs, d'un pouvoir stérilisant extrêmement actif. »

En 1936, ESBACH revenant sur la chimiothérapie acridinique, fait part de trois guérisons et conclut :

« L'action du jaune d'acridine est manifeste, utilisé soit par la voie lombaire, soit par la voie sous-occipitale. Il a été employé à la dose de 5 à 10 cm^3 en solution très faible à 1/20.000^e ... Nous avons obtenu par ce jaune d'acridine des succès trop remarquables pour ne pas les faire figurer à l'actif de la chimiothérapie. »

Voilà donc brièvement exposée la chimiothérapie telle qu'elle était avant la sulfamidothérapie, et nous en aurons fini avec le chapitre des traitements adjuvants lorsque nous aurons souligné l'importance que les auteurs (DARGEIN et DORE, LORTAT-JACOB) attribuent à l'intervention chirurgicale destinée à supprimer un foyer de suppuration (dans les méningites secondaires à un traumatisme crânien) ou une rétention purulente (méningite secondaire à une otite).

Pour terminer, signalons les grands lavages rachidiens préconisés par TRIPOLI en Amérique, remplaçant le liquide céphalo-rachidien par du sérum non spécifique, par HAMPSON également et par S.-N. ROSENTHAL qui guérit une méningite à méningocoques crassus par trente et une ponctions lombaires accompagnées de lavages chloro-citratés endo-rachidiens, utilisant soit une aiguille simple par laquelle il injectait des solutions chlorurées, citratées ou chloro-citratées après soustraction de liquide, soit une aiguille à double conduit, permettant d'injecter les solutions par le conduit médian, le produit de lavage s'échappant par le conduit périphérique.

Nous voici à la fin du chapitre des traitements adjuvants. Il est évident qu'aucun d'eux n'a amené de grandes améliorations dans le pronostic des méningites. Mais nous y voyons, ébauchée, la chimiothérapie, et ceci est un grand pas en avant vers la guérison chimique des méningites, ainsi que nous le verrons dans le chapitre suivant.

Il ne restait plus qu'à trouver des antiseptiques qui répondent aux données qu'exposaient BECHOLD et EHRLICH dès 1906; trouver des substances qui :

1° *in vitro* agissent efficacement sur les germes soit en les empêchant de se multiplier, soit en les tuant;

2° soient pratiquement inoffensives pour l'organisme;

3° gardent leur pouvoir antiseptique également dans l'organisme.

Ce fut l'œuvre de G. DOMAGK et de J. TRÉFOUEL en 1935.

JUGEMENTS DES TRAITEMENTS DES MENINGITES AYANT PRECEDE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Avant d'entreprendre l'étude de la sulfamidothérapie, arrêtons-nous quelques instants à la séance de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris du 22 octobre 1937 au cours de laquelle eut lieu, à propos d'une guérison d'une méningite par l'endoprotéine de REILLY, le procès des traitements antérieurs à la sulfamidothérapie.

R. CATTAN et P. FORT, présentant cette guérison, attribuent une grande valeur thérapeutique à l'endoprotéine, valeur en tous les cas supérieure à celle des autres thérapeutiques :

> « Après de longues semaines d'évolution, le tableau clinique non influencé par la sérothérapie spécifique, paru l'être un peu par la chimiothérapie (jaune d'acridine) et l'évolution fut définitivement enrayée par une seule injection d'endoprotéine méningococcique... L'abcès de fixation et le sérum anti-méningococcique parurent bien n'avoir aucune efficacité thérapeutique. Plus heureuse, mais sans lendemain, semble avoir été au contraire l'action sur le syndrome méningé et la courbe thermique de la chimiothérapie par le jaune d'acridine. »

APPERT approuve le point de vue des auteurs sur l'efficacité de l'endoprotéine.

> « J'ai eu l'occasion de constater l'heureux effet de l'endoprotéine méningococcique de REILLY dans un cas qui me parut démonstratif. »

R.-A. MARQUÉZY ne fait pas preuve de la même sévérité envers la sérothérapie, mais ne cache pas qu'il fut souvent déçu :

« Il est indiscutable que dès son introduction en thérapeutique, l'efficacité du sérum anti-méningococcique s'est affirmée avec netteté. Pendant près de dix ans, toutes les statistiques démontrèrent l'excellence de la médication nouvelle. En 1917, la situation se modifie totalement. Depuis lors, la sérothérapie anti-méningococcique a subi de nombreux échecs ... Ces insuccès sont constatés ailleurs qu'en France, si bien qu'en 1931, devant l'Office d'Hygiène de la Société des Nations, MADSEN se demande s'il y a lieu de poursuivre la fabrication du sérum anti-méningococcique. Les échecs de la sérothérapie conduisent alors les recherches thérapeutiques dans des directions nouvelles. Peu de temps après sortaient du laboratoire de la clinique des maladies infectieuses, mises au point par REILLY, l'endoprotéinothérapie et la chimiothérapie anti-méningococciques. Il me paraît indiscutable que pour la méningite cérébro-spinale comme pour nombre de maladies infectieuses, avant de juger une thérapeutique il faut tenir compte du genre épidémique, de la gravité différente des épidémies. Bien plus, il semble que le méningocoque, à la même époque, puisse présenter une virulence très différente. Le traitement de la méningite cérébro-spinale ne nous semble plus pouvoir se résumer aujourd'hui dans la sérothérapie. L'efficacité du sérum nous paraît trop discutable. Sans doute la sérothérapie doit rester le premier acte du traitement, sérothérapie lombaire, ventriculaire, sous-occipitale suivant les cas. Mais il faut se rappeler que la sérothérapie la mieux conduite reste très souvent impuissante. Il ne faut pas s'obstiner à poursuivre les injections de sérum. Quand la sérothérapie bien maniée doit être efficace, son action est généralement rapide. Si elle est inopérante, on doit sans tarder s'adresser à la protéinothérapie ou à la chimiothérapie. »

E. LESNÉ ne partage pas l'opinion des auteurs précédemment cités en ce qui concerne l'endoprotéinothérapie :

« [Il] n'a pas constaté de guérisons par l'endoprotéinothérapie chez l'enfant. Cette médication me paraît à éviter chez l'enfant. Quant à l'abcès de fixation, je ne le considère pas utile comme traitement de la méningite, mais son action est incontestable dans les formes fébriles prolongées avec méningococcémie.
Pour des raisons probablement complexes, la sérothérapie semble être aujourd'hui moins active qu'elle ne l'était autrefois et il m'apparaît que l'élément le plus important du traitement de la méningite à méningocoques est la ponction. Quelle soit lombaire, ventriculaire ou sous-occipitale ..... il faut la répéter souvent, deux ou trois fois par jour ; il faut évacuer le L.C.R. purulent comme s'il s'agissait d'un abcès. La sérothérapie, pendant quelques jours, durant la période fébrile et les ponctions renouvelées tant que le liquide est purulent, constituent les points capitaux de la thérapeutique de la méningite à méningocoques de l'enfant. »

HALLÉ a une opinion voisine de celle émise par E. LESNÉ et R.-A. MARQUÉZY et il associe systématiquement l'endoprotéinothérapie à la sérothérapie.

RIST ne veut pas croire que la sérothérapie soit moins efficace :

> « Sans vouloir déprécier l'efficacité merveilleuse de l'endoprotéine de REILLY dans certains cas de méningites cérébro-spinales à méningocoques A ou B, qui ont résisté à la sérothérapie, je viens témoigner en faveur du sérum qui a sauvé des milliers d'existences. Les succès que nous avons obtenus sont dus uniquement à la sérothérapie anti-méningococcique à laquelle nous restons fidèle, et qu'on aurait tort de discréditer. Nous n'avons jamais employé l'abcès de fixation, méthode barbare, malfaisante, inefficace dont on doit préserver les enfants. »

JANSION pense que l'échec de la sérothérapie est souvent dû à des associations microbiennes. MASSARY se demande s'il ne faut pas attribuer les heureux résultats de la sérothérapie à une « bénignité relative de la méningite cérébro-spinale de cette époque » plutôt qu'à une action plus mordante du sérum.

J. HUBERT conclut la discussion ainsi :

> « De tels faits me font conclure que nous devons rester fidèles à la sérothérapie, même si les statistiques sont moins favorables que jadis ; au surplus, les remarquables effets du traitement préconisé par notre collègue et ami REILLY, semblent exiger que la sérothérapie ait précédé cette thérapeutique qui ne peut être utilisée, semble-t-il, à une période précoce de la maladie, ce qui au contraire, est désirable pour toute sérothérapie. »

A cette séance de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, il semble donc que toutes les thérapeutiques qui ont précédé la sulfamidothérapie aient été passées en revue; et aucune d'elles n'a été à l'abri des critiques des médecins. Une grande partie d'entre eux font confiance à l'endoprotéine de REILLY, mais il semble surtout que la faveur dont elle jouissait soit due à sa naissance récente, et que sur elle s'étaient greffés les espoirs qui avaient été si souvent déçus. La sulfamidothérapie est venue empêcher une étude plus approfondie de cette nouvelle méthode, qui d'ailleurs n'était pas à l'abri de toute critique, puisque E. LESNÉ ne la jugeait pas applicable à la médecine infantile. D'autre part, nous avons vu dans le chapitre qui lui était consacré, l'avis général des auteurs de cette époque à son égard.

La sérothérapie, durant cette séance fut également fort critiquée. Certains auteurs n'ont plus aucune confiance en elle, par suite des nombreux échecs qu'ils eurent en l'employant; d'autres la préconisent faute de traitement meilleur, mais lui adjoignent systématiquement une autre thérapeutique.

L'abcès de fixation fait pousser des cris d'horreur à certains, ou n'est jugé efficace que dans les septicémies accompagnant les méningites.

La chimiothérapie par le jaune d'acridine ne semble pas devoir emporter les suffrages de tous.

Cette séance prouve un peu le désarroi de la thérapeutique devant les atteintes méningées. De l'avis de tous les auteurs, les méningites autres que la méningite à méningocoques, en 1936, n'étaient pas plus accessibles à nos moyens qu'au début du siècle; seule la sérothérapie permettait des espoirs certains. Elle fut totalement, ou à peu près, nulle dans les méningites à pneumocoques; elle permit de beaux résultats dans les méningites à méningocoques, au début de son application, puis peu à peu perdit du terrain, au point d'être abandonnée par certains auteurs.

Il ressort nettement de cette séance de la Société que, peu avant la naissance des sulfamides, aucune directive ne pouvait être donnée pour le traitement des méningites. Chaque auteur avait, semble-t-il, ses préférences et tous étaient à la recherche d'une thérapeutique réellement efficace. Cette thérapeutique naîtra sous peu et sera reconnue rapidement par tous : elle sera constituée par la sulfamidothérapie que nous allons maintenant étudier.

LA SULFAMIDOTHERAPIE

Ce chapitre essayera de mettre en lumière toute l'importance, que nul n'ignore, de la chimiothérapie dans la lutte contre les infections, contre les méningites, en particulier. C'est en effet parmi les dérivés sulfamidés que les auteurs purent découvrir ces corps qui inhibent le développement microbien, tout en n'étant pas toxiques pour l'organisme dans lequel ils sont introduits. Nous exposerons d'abord, suivant pour ce chapitre le même plan que celui adopté pour les précédents, les recherches initiales de G. DOMAGK en Allemagne, de M. et Mme J. TRÉFOUEL, F. NITTI et BOVET dans le laboratoire de E. FOURNEAU à l'Institut Pasteur.

Nous exposerons ensuite les premières applications qui ont été faites de ces sulfamides, en insistant particulièrement sur celles faites dans les méningites et nous terminerons par l'étude des résultats obtenus.

Nous avons passé en revue, à la fin du chapitre précédent, les principales méthodes chimiothérapiques, telles qu'elles se présentaient avant 1935 et nous avons vu les résultats très peu satisfaisants obtenus par les auteurs qui les préconisaient. Nous en avons rapidement exposé les raisons; ces substances employées ne remplissaient pas les conditions que, dès 1905, exigeait EHRLICH et à cette date on pouvait craindre que l'avis pessimiste de BEHRING ne soit exact :

> « Le pessimisme de ceux qui déclarent que la désinfection dans un organisme vivant est à jamais impossible, n'est que trop justifié. »

Tous les auteurs, heureusement, ne partageaient pas ce pessimisme et s'acharnaient à découvrir ce corps qui put enfin, dans un organisme vivant, enrayer le développement d'une infection.

LES DERIVES AZOIQUES

En Allemagne, DOMAGK notant les excellents résultats obtenus par la chimiothérapie dans la lutte contre le protozoaire, étudia l'effet d'un dérivé de l'or contre les infections. Mais il ne peut utiliser ce produit car, aux doses efficaces, il eut craint de provoquer une intoxication aurée. Aussi se pencha-t-il vers des substances ne contenant pas de métaux :

> « Nous avions déjà pris connaissance, en étudiant les dérivés azoïques et les dérivés acridiniques, d'une série de substances efficaces contre le streptocoque *in vitro*, mais inactives, pour une bonne part, *in vivo*. »

Le 15 février 1935, après avoir rappelé succinctement les travaux d'EISENBERG sur la chrysoïdine, de LOCKMANN et ULRICH sur le 2-4 diaminobenzène, il expose ses recherches personnelles qui devaient révéler l'efficacité *in vivo*, chez la souris, de PRONTOSIL, connu en France sous le nom de RUBIAZOL I, produit synthétisé en 1932 par MIETZSCH et KLARER. Ce dérivé est la sulfamidochrysoïdine. Il étudie la tolérance de divers animaux de laboratoire à l'égard de ce produit. Il démontre que, par absorption orale, la souris et le caniche peuvent, sans dommage pour leur organisme, en absorber une dose de 0,50 g par kilo de poids corporel. Le chat, par contre, est plus sensible et la tolérance de cet animal n'est que de 0,20 g par kilo de poids corporel.

Ce produit serait sans effet sur le cœur, la tension artérielle, la musculature lisse.

Les doses limites étant établies, G. DOMAGK étudie alors l'effet du prontosil contre les organismes microbiens, en particulier contre les streptocoques hémolytiques, germes obtenus par cultures après prélèvement sanguin fait chez des malades atteints de septicémie. Il inocule ces germes à des souris à raison de dix doses mortelles par souris. Toutes les souris de contrôle, au nombre de 14, sont mortes trois jours après leur inoculation, dont

11 dans les vingt-quatre premières heures. Les 12 souris traitées par le prontosil sont vivantes huit jours après l'injection simultanée de streptocoques hémolytiques et de prontosil.

Ces expériences prouvent l'efficacité du nouveau produit chimique contre le streptocoque et sa bonne tolérance par l'organisme. Mais le prontosil n'agit que contre le streptocoque (efficacité légère contre le staphylocoque) et est totalement inefficace contre le pneumocoque, faits importants mis en lumière nous le voyons, dès les premiers travaux de DOMAGK.

L'application clinique en a été faite immédiatement dans le traitement de l'érysipèle. Pour A. LEMIERRE, SCHREUS et ROHMER, KLEE et ROHMER qui utilisèrent cette nouvelle thérapeutique, le prontosil ou rubiazol I avait un pouvoir curatif incontestable. Mais dans les infections non localisées, cette efficacité est beaucoup moins constante, ainsi que l'ont montré KLEE et ROHMER qui en firent l'essai dans les thrombo-phlébites, les affections des vaisseaux lymphatiques, les périmétrites, les endocardites et les polyarthrites avec des résultats décevants.

Il s'agissait donc d'une substance qui, ainsi que celles utilisées dans la lutte contre les protozoaires, avait une action spécifique, élective contre un germe, le streptocoque, mais était totalement inefficace dans les autres infections. Encore cette action n'était-elle réellement constante que dans les infections localisées.

Cette spécificité fut étudiée, dès 1935, par C. LEVADITI :

> « L'activité curative du Rubiazol est éminemment spécifique, si l'on considère nos essais faits avec le staphylocoque (sur le lapin), le bacille de Friedländer, le Proteus X 19, le paratyphique B et le bacille pseudo-tuberculeux (sur la souris). Cette spécificité ressort également du fait suivant, fréquemment observé au cours de nos essais : des souris traitées par le dérivé azoïque et inoculées de streptocoques, surmontent l'infection streptococcique, mais peuvent succomber à une septicémie paratyphique spontanée. »

De plus, le prontosil n'était pas actif *in vitro,* ce qui, d'après F. NITTI :

> « ne permettait pas d'envisager sur des bases solides l'action de cet azoïque et pour en expliquer les propriétés thérapeutiques on était obligé de revenir à l'hypothèse de l'exaltation du rôle des défenses naturelles de l'organisme ».

C. LEVADITI, dès cette date, élimine l'action antiseptique directe :

> « le médicament agit par l'intermédiaire de l'organisme et non pas comme antiseptique direct ».

Il ne s'agissait donc là que d'un médicament à action très restreinte et sur lequel ne pouvait pas être fondé ce que sera la sulfamidothérapie. Mais tout l'intérêt de ces travaux est d'avoir réussi à trouver une substance capable de lutter, *in vivo*, contre l'infection, tout en étant tolérée par l'organisme aux doses thérapeutiques, et ceci est un gros progrès.

L'Institut Pasteur à Paris, dans le laboratoire de E. FOURNEAU, étudia avec beaucoup de soins la découverte de G. DOMAGK ; F. NITTI et BOVET, en juillet 1935, parlant de l'action du prontosil, disaient à la Société de Biologie :

> « Cette action se manifeste presque exclusivement sur certaines souches de streptocoques et en particulier sur les souches de très grand virulence. Mais on ne saurait reconnaître l'importance de ces résultats bien qu'inconstants et limités et nous pensons que ces recherches méritent d'être continuées et approfondies. »

Nous verrons plus loin que le rubiazol et les dérivés azoïques ne constituaient que la période de tâtonnements dans la sulfamidothérapie. Ces dérivés azoïques furent très peu utilisés dans le traitement des méningites, si ce n'est dans des cas de méningites à streptocoques que nous rapportons plus loin. Mais, même dans le traitement de la méningite à streptocoques, le rubiazol fut rapidement remplacé par le 1162 F, que mirent au point M.-J. et Mme TRÉFOUEL, NITTI et BOVET, et que R. MARTIN avec A. DELAUNAY appliqua le premier en France.

LES DERIVES SULFAMIDES PURS

Ce sont les produits sur lesquels sera basée toute la sulfamidothérapie et qui sont dus aux travaux de J. et Mme TRÉFOUEL, F. NITTI et BOVET, poursuivant l'étude de la découverte de DOMAGK et spécialement s'attachant à mettre en évidence la partie active de la molécule du prontosil :

« Ayant préparé et expérimenté divers produits résultant de la copulation du diazoïque de l'amino-sulfamide avec des mono et des polyphénols alcoylés ou non, nous nous sommes rendus compte que des dérivés assez différents du Prontosil au point de vue de leurs propriétés physiques et chimiques présentaient un pouvoir anti-streptococcique analogue. Déjà HEIDELBERG avait signalé l'action bactéricide de la sulfamidophénylazo-hydrocupréine. Pour que des composés aussi différents agissent d'une manière à peu près identique, n'est-ce pas parce qu'ils subissent dans l'organisme une série de modifications dont le premier terme serait la coupure de la double liaison avec formation d'aminophénylsulfamide. Cette hypothèse nous a conduit à étudier l'activité du chlorhydrate du p. aminophénylsulfamide (1162 F). »

Ces auteurs furent ainsi amenés à étudier la tolérance et l'efficacité du 1162 F, produit non coloré, actif *in vitro,* résultant de la scission dans l'organisme de la molécule de Prontosil, scission libérant la partie active. Ce corps est beaucoup moins toxique que le prontosil, fait très important mis en évidence par l'équipe de J. TRÉFOUEL expérimentant sur des lapins. De plus, le 1162 F se montra tout aussi efficace contre les streptocoques. Ce produit était donc au moins équivalent à celui de DOMAGK. Mais par ailleurs, il présentait une importante supériorité qui se révéla peu à peu : sa polyvalence. En effet, le 1162 F n'était pas spécifique du streptocoque, mais il agissait également contre le gonocoque, le bacille de FLEXNER et particulièrement contre le méningocoque. L'attention fut attirée sur cette dernière propriété par les travaux de G.-A. BUTTLE, W.-H. GRAY et STEPHENSON qui, les premiers en 1936, démontrèrent que le 1162 F pouvait protéger des souris contre les infections méningococciques :

« Les germes (méningocoques) étaient injectés dans le péritoine sous la forme d'une suspension de 5 % de mucine, comme l'avait préconisé MILLER. Le tableau IV montre que le degré de protection envers une certaine race de méningocoques (type II) est du même ordre que celle obtenue envers le streptocoque. On a également obtenu une protection envers une race moins virulente. Ces recherches doivent être poursuivies. »

Les auteurs, dans un tableau, mettent en évidence cette protection, car si toutes les souris infectées et non traitées sont mortes, les souris traitées survivent en grande partie, du moins suivant la quantité de germes injectés. D'une série de 10 souris, infectées avec 10.000 germes, 8 survécurent; dans une autre

série, chaque animal ayant reçu un million de germes, il n'y eut aucun décès, et enfin de la série dont les souris furent infectées par l'injection de 100 millions de germes, 5 survécurent. Les auteurs purent donc conclure :

« une certaine protection contre les méningocoques a été démontrée ».

Par contre, l'activité du 1162 F, pour ces auteurs, est nulle envers le staphylocoque et le pneumocoque. Pour sa plus grande tolérance par l'organisme et pour sa polyvalence, G.-A. Buttle, W.-H. Gray et Stephenson et J. Tréfouel préconisent l'utilisation du 1162 F plutôt que celle du prontosil; G.-A. Buttle, W.-H. Gray et Stephenson, en administrant *per os* 100 mg de prontosil aux souris, les tuent toutes, alors qu'une dose de 100 mg de 1162 F n'en tue que le 1/3 et, fait beaucoup plus intéressant, aucun décès de souris n'est à déplorer avec 50 mg de 1162 F, alors qu'une dose de 25 mg de prontosil en tue déjà les 3/4 et que seule la dose de 12 mg s'est révélée totalement inoffensive.

En avril 1937, F.-F. Schwentker, S. Gelmann et P.-H. Long confirment cette action du 1162 F sur le méningocoque, ainsi que H. Proom qui insiste déjà sur la nécessité de la précocité du traitement et que L. Whitby qui, niant toute efficacité anti-méningococcique au prontosil, en accorde une importante au 1162 F.

En 1936, les thérapeutes possèdent donc un médicament chimique capable d'enrayer le développement d'une infection, capable d'agir non plus spécifiquement sur un germe, mais dont l'action s'étend sur plusieurs microbes. Mais ils ignorent encore le mode d'action de ce produit; et la thérapeutique semble donc, dans ses débuts, basée sur des données peu précises. En France, c'est dans le laboratoire de E. Fourneau que M. et Mme J. Tréfouel, F. Nitti et Bovet s'attachèrent à élucider le mécanisme de la thérapeutique par les sulfamides. Nous avons vu que, dès 1935, C. Levaditi et N. Weissmann ne considéraient pas les sulfamides comme des antiseptiques directs, mais qu'ils agissaient par l'intermédiaire de l'organisme, et c'est ce point que les auteurs s'employèrent à déceler. F. Nitti n'écrit-il pas :

« En chimiothérapie anti-microbienne nous possédons à l'heure actuelle des méthodes expérimentales extrêmement précises et il nous est possible d'évaluer non seulement l'activité d'un corps, mais bien souvent d'en prévoir les applications cliniques. »

Il est un point qui fut d'abord mis en évidence, et qu'avait déjà noté G. Domagk : la relation qui existe entre l'efficacité des sulfamides et la virulence du germe qu'il faut combattre :

« Les infections provoquées par des germes très virulents sont particulièrement sensibles au sulfamide. Les microbes peu virulents ne sont pas touchés par ce médicament. »

D'autre part, F. Nitti nota que le sulfamide n'agissait pas en attaquant le microbe directement, mais en entravant sa multiplication. Il agit donc sur la période de son développement que constitue la division et cette action ne se fait pas sentir sur la première division, mais peu à peu, et n'entraîne, en général, l'absence complète de développement qu'à la cinquième ou sixième division :

« On peut expliquer ces faits en se basant sur les recherches de Wolf et Julius (*Ann. Inst. Pasteur,* 62, 616, 1939), qui ont montré que le streptocoque n'est atteint par la chimiothérapie qu'après 5 ou 6 divisions normales. »

En 1943, Vergne, Ménégaux et Durel ont constaté que l'action bactériostatique des sulfamides ne se manifeste qu'en milieu largement aérobie et cette action, d'après Woods et Fildes, serait expliquée par une action de substitution sur les facteurs de croissance des microbes.

Il semble qu'actuellement nous soyons arrivés à connaître schématiquement l'action des sulfamides. Ils n'ont pas un rôle antiseptique direct, mais entravent le développement des germes par action d'abord frénatrice puis inhibitrice de leur division. De plus, tous les microbes ne sont pas également sensibles aux sulfamides, leur sensibilité est d'une part qualitative, c'est-à-dire semble dépendre du degré de virulence des germes; mais d'autre part, elle est également quantitative : certains microbes voient leur développement arrêté pour une concentration donnée, qui ne suffit pas à entraver celui d'autres germes. D'où la recherche de la concentration sanguine maxima. Mais pour l'obtenir, il aurait fallu faire appel à des doses de plus en plus importantes de sulfamides. Or, nous l'avons vu, l'administration de fortes doses n'est pas toujours inoffensive pour l'organisme. Aussi s'est-on efforcé de rechercher des produits de moins en moins toxiques pour l'organisme, produits dérivant du p-aminobenzène sulfamide.

Et c'est ainsi qu'est née toute une série de corps sulfamidés différents.

F. Nitti explique que les recherches ont été faites dans des voies différentes :

> « Quel est maintenant l'avenir de la chimiothérapie anti-microbienne ? Il est vraisemblable que l'on suivra quatre voies principales. Dans la première, on continuera des substitutions sur la fonction sulfamide et on obtiendra peut-être des dérivés encore mieux tolérés ou s'éliminant spécifiquement par certains organes. Parmi les autres dérivés organo-soufrés, il est vraisemblable que l'on tirera des applications plus importantes pour les termes sulfonés. Une autre voie consiste dans la recherche de corps non soufrés. Les recherches de Mayer sur l'activité anti-microbienne de l'acide p. amino-benzoïque permettent des espoirs... »

Les corps les plus actifs ont été obtenus en remplaçant un hydrogène de la fonction sulfamide, par des dérivés aliphatiques, benzéniques et hétérocycliques. C'est ainsi que furent obtenus le sulfaminopyridine, le sulfamidothiazol, le sulfamidothiourée, le sulfamidoguanidine et enfin le sulfamidodiazine. Ces dérivés présentent l'avantage soit d'être peu absorbés par l'organisme, donc d'agir principalement, presque électivement, au niveau des organes par lesquels ils sont introduits, tel est le sulfamidoguanidine pour l'intestin, soit, et ceci nous intéresse particulièrement pour les méningites, d'être éliminés plus lentement, donc de permettre une concentration sanguine plus élevée, tel est le sulfamidodiazine ou adiazine étudié en 1940 par Roblin et ses collaborateurs, ainsi que par R. Martin et Varay en France. Ce dernier produit permet en effet d'obtenir une sulfamidémie plus élevée (18 mg après trois-cinq heures) et plus durable (8-12 mg). Malheureusement si cette sulfamidémie plus élevée est importante, la solution de sulfadiazine ne peut pas être injectée dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais cette concentration sanguine, disions-nous, nous intéresse particulièrement. En effet, nous allons le voir, la concentration du liquide céphalo-rachidien est en rapport direct avec la sulfamidémie. Pour arrêter le développement du germe, nous avons montré qu'il fallait une concentration sanguine suffisante, qu'au-dessous d'un certain seuil l'arrêt de l'infection ne se produisait pas et que, d'autre part, il était difficile d'augmenter au delà de certaines limites la sulfamidémie sans provoquer d'in-

toxication. Les auteurs qui voulaient lutter contre l'infection méningée, étudièrent donc la concentration en sulfamides du liquide céphalo-rachidien, quand ceux-ci étaient introduits par la voie habituelle, c'est-à-dire par la voie orale, plus rarement par la voie sous-cutanée ou intra-musculaire. MARSHALL, EMERSON et CUTTING montrèrent en 1937, que quatre heures après l'absorption de sulfamides, la sulfamidorachie représentait, suivant les cas, le quart ou les trois quarts de la sulfamidémie. A. JAUERNECK et W. GUEFFROY, la même année, prouvèrent que dans la plupart des cas la sulfamidorachie était très faible et qu'en tous les cas elle était en retard de un à deux jours sur la sulfamidémie. Tous les auteurs, comme nous le dirons plus loin, ne sont pas d'accord sur ces résultats. En 1938, A. ELDHAL revint sur le même problème et, en France, R. MARTIN qui, présentant un malade avec HALPHEN et G. BIGNOTTI à la Société de Laryngologie, expose :

> « Cette étude du liquide céphalo-rachidien devra toujours être complétée par un dosage de sulfamide. Le taux de concentration du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien est du plus grand intérêt, et, au début, c'est sur lui que nous nous basons pour intensifier ou diminuer le traitement par le sulfamide. La perméabilité des méninges au sulfamide variant selon chaque malade, il y a un intérêt primordial à doser chez chaque malade le sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien. Pour que le 1162 F agisse il faut que son taux de concentration dans le liquide céphalo-rachidien, soit au moins égal et si possible supérieur à 4 mgr par 100 cm^3 de liquide. »

Nous verrons que pour cette époque ce taux de 4 mg était considéré comme élevé, même s'il s'agissait de sulfamidémie. Aussi pour obtenir une sulfamidorachie égale ou supérieure à ce taux, aurait-il fallu augmenter fortement la sulfamidémie, et les auteurs pouvaient reculer devant les risques d'intoxication. C'est la raison pour laquelle la voie intra-rachidienne fut préconisée.

Au début de 1937, F.-F. SCHWENTKER et ses collaborateurs utilisèrent cette méthode qui se montra inoffensive pour l'organisme et spécialement pour les méninges, et qui permit d'augmenter le taux de la sulfamidorachie; d'excellents résultats donnèrent raison à ces auteurs. Mais le corps médical, dans son ensemble, n'étant pas de cet avis, de nombreux auteurs en 1938 se penchèrent à nouveau sur ce problème. En Angleterre,

A. ELDHAL jugea cette voie indispensable, car elle donnait, à son avis, des résultats bien supérieurs à ceux obtenus par l'administration orale du sulfamide. C'était également l'avis initial de R. MARTIN qui, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, voyait dans ce mode d'administration, non pas tant la possibilité d'augmenter la concentration du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien, concentration qu'il jugeait sensiblement égale à celle obtenue dans le sang, que la possibilité d'obtenir cette concentration plus rapidement. Il préconisait alors :

« Il y a grand intérêt à obtenir le plus tôt possible un taux de concentration important de 1162 F dans le liquide céphalo-rachidien; c'est une des raisons qui nous incite à injecter directement du sulfamide dans les espaces sous-arachnoïdiens. La seconde raison qui nous a amené à injecter le 1162 F par voie rachidienne est basée sur le fait que le sulfamide passe moins bien dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang. De nos recherches, il ressort que le taux de concentration dans le liquide céphalo-rachidien varie selon le degré d'inflammation des méninges. Lorsque les méninges sont saines la concentration est à peine inférieure à celles du sang. Par contre, comme cela se voit à la période du début des méningites purulentes, lorsque les méninges sont profondément lésées, elles sont moins perméables au 1162 F et laissent mal filtrer le produit. »

En juin 1938, L. BOUTIN présente à la Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris, une méningite otitique qui résista aux sulfamides, donnés par voie digestive ou administrés par injection intra-musculaire. La guérison ne fut obtenue que par des injections intra-rachidiennes.

Mais la question était loin d'être résolue et nombreux furent les auteurs qui en poursuivirent l'étude. Ce furent M. LELONG, ARMAND-DELILLE, CHIRAY pour qui cette voie d'administration n'est pas indispensable, ESCHBACH, J. CÉLICE et RATHERY qui, au contraire, conseillent de l'utiliser.

En 1940, dans la *Presse Médicale*, R. MARTIN se posait cette question :

« Depuis nos premiers travaux, nous nous sommes demandés bien souvent s'il y avait réellement intérêt à injecter par voie rachidienne le sulfamide, car certains dosages devaient ébranler notre conviction. C'est ainsi que chez plusieurs malades à qui on administrait une quantité élevée de sulfamides par jour, soit uniquement per os, soit par voie rachidienne, on retrouvait après vingt-

quatre heures, dans le liquide céphalo-rachidien une quantité sensiblement égale et le taux de concentration de sulfamides ne semblait pas plus élevé les jours où l'on avait injecté la veille du sulfamide dans les espaces sous-arachnoïdiens. »

Le sulfamide injecté par voie lombaire diffuse, en effet, dans l'organisme et le taux de la sulfamidorachie et celui de la sulfamidémie tendent à s'équilibrer. Aussi devant les accidents possibles de cette voie, R. MARTIN conclut :

« Il se dégage nettement de notre étude que, chez l'homme, sauf de très rares exceptions, le sulfamide absorbé par la bouche passe dans le liquide céphalo-rachidien et que le taux de concentration retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien est à peine inférieur à celui du sang ; que la voie buccale reste le mode d'administration de choix pour traiter les méningites, et que l'introduction du sulfamide par la voie rachidienne n'est qu'une voie adjuvante ayant pourtant son intérêt au début du traitement et dans les formes graves de méningites. »

Tel est également l'avis de M. LELONG et TRÉTEAU :

« La voie intra-rachidienne ne peut être utilisée seule ; elle n'est qu'un complément à indications strictement limitées. »

La voie d'administration du sulfamide, dans la lutte contre les méningites, ne semble donc pas avoir été définitivement arrêtée. Un produit est certainement à employer : le sulfamide. Ce produit, introduit dans l'organisme par voie orale, semble suffire pour certains auteurs et dans certains cas; il doit être introduit dans le canal rachidien pour d'autres auteurs et dans les cas graves, exception faite de solutions non tolérées telles que l'adiazine et le soludagénan, suivant un vœu émis par la Société Médicale des Hôpitaux de Paris le 12 avril 1940 :

« La Société Médicale des Hôpitaux rappelle que les injections intra-rachidiennes de soludagénan provoquent des paraplégies souvent incurables et même mortelles, et qu'il faut de toute nécessité s'abstenir de ces injections intra-rachidiennes. »

Il semble que, d'une façon générale, la voie rachidienne fut employée et est encore employée dans certaines méningites, pendant les deux ou trois premiers jours, puis délaissée lorsque la sulfamidémie a atteint son taux maximum. Depuis l'utilisation des diazines, la voie orale semble être la voie d'administration principale.

Voici rapidement esquissées les principales recherches qui ont abouti à l'application des sulfamides dans le traitement des méningites.

Abordons maintenant l'application des sulfamides en clinique et ceci en étudiant les différentes méningites les unes après les autres, suivant le germe en cause. Nous conclurons en comparant les résultats obtenus par la sulfamidothérapie, à ceux que les thérapeutiques antérieures laissaient espérer.

LES MENINGITES A STREPTOCOQUES

Les premiers travaux concernant la sulfamidothérapie aboutirent, nous l'avons vu, à la découverte d'un agent thérapeutique, presque exclusivement spécifique du streptocoque, le prontosil ou rubiazol. Par la suite, les auteurs français d'une part, anglais d'autre part, mirent au point le 1162 F et le dagénan, agents anti-microbiens polyvalents. Aussi ne serons-nous pas étonnés de constater que les premières observations d'essais de traitement des méningites par les sulfamides portèrent et sur les méningites à streptocoques et sur le prontosil. Nous verrons plus loin les résultats obtenus. Ils furent inattendus et étonnants, disent la majorité des auteurs. Dans l'ensemble, après le rubiazol, qui ne fut utilisé que dans les premières observations, ce fut le 1162 F dont se servirent les auteurs, ce produit étant mieux toléré par l'organisme. Les résultats furent assez satisfaisants pour que ne fut pas employée de façon courante la sulfamidodiazine. Certains auteurs semblent cependant vouloir lui donner la préférence, car, si à doses égales elle a le même pouvoir anti-streptococcique que les autres sulfamides, des doses égales données *per os* permettent d'obtenir une concentration sanguine plus importante. Les expériences que FEINSTONE et ses collaborateurs entreprirent, montrent que si, à doses identiques prises par la bouche, le 1162 F maintient 25,71 % des animaux en vie et le dagénan 31,3 %, la sulfadiazine permet d'atteindre un pourcentage de 51,5 %. Cette supériorité de la sulfamidodiazine est moins nette que celle qu'elle présente envers le pneumocoque et le bacille de FRIEDLANDER. Ceci est dû, non pas à une efficacité spécifique envers le streptocoque, mais à une concentration sanguine qui

peut être deux ou trois fois supérieure à celle obtenue par les autres sulfamides. De plus, sa toxicité est moindre.

Les premières observations de méningites streptococciques guéries par les sulfamides furent publiées en France et toutes, ou presque, à la Société de Laryngologie, ces méningites étant pour la plupart secondaires à des affections otitiques. Nous ne retiendrons pas, n'ayant pas pu la retrouver, l'observation de WALKER et KING que O. ANDERSON considère comme une observation princeps au même titre que les observations françaises; cette méningite était secondaire à un avortement.

La première observation est celle de CAUSSE, LOISEAU et GISSELBRECHT, présentée à la Société au mois de juillet 1935. Il s'agissait d'un homme âgé de quarante-six ans, présentant une méningite à streptocoques secondaire à une otite. Le tympan se perfora spontanément et la guérison de la méningite fut obtenue par un traitement sulfamidé par le prontosil, administré en injections intra-veineuses, à la dose de 20 cm^3 pendant huit jours et par l'absorption orale de 1,50 g par jour pendant onze jours. Toute médication fut arrêtée le douzième jour, après clarification complète du liquide céphalo-rachidien. Telle est la première guérison de méningite à streptocoques obtenue par les sulfamides; elle sera, nous le verrons, suivie de nombreux autres résultats heureux, mais les auteurs rendus sceptiques par les échecs des chimiothérapies antérieures, concluaient leur présentation ainsi :

> « La liste est déjà si longue des produits chimiques employés dans la chimiothérapie qu'il faut être prudent avant de conclure au succès. »

Huit mois plus tard, ROUGET et VAIDIE pouvaient présenter à la même Société, la guérison de 2 méningites obtenues par le rubiazol. Dans un des deux cas, la guérison fut obtenue malgré l'association du pneumocoque au streptocoque. Les deux atteintes méningées étaient consécutives à des otites et toutes deux furent traitées chirurgicalement et médicalement par des doses quotidiennes de 1,50 g de rubiazol. Dans les deux cas, il s'agissait d'enfants, l'un était âgé de huit ans, l'autre de sept ans.

A la même séance, LALLEMANT et POLLET rapportaient également deux guérisons. Dans les deux cas, sept et neuf ans, une intervention fut pratiquée et du rubiazol donné. Les doses totales

furent pour l'un de 48,50 g, pour l'autre de 64,50 g. La fillette de neuf ans reçut de plus 970 cm^3 de sérum anti-streptococcique de VINCENT, les auteurs expliquant de la façon suivante cette association sérothérapique.

> « Cette association au prime abord nous avait paru quelque peu illogique, mais étant donné la gravité immédiate de l'état de cet enfant, nous avons fait flèche de tout bois. Dans la suite, j'ai parlé de cette question à GUILLEMOT et GRANET, ils m'ont appris que de l'avis même de LEVADITI, le Rubiazol paraissait empêcher le streptocoque de prendre sa forme de résistance et que de ce fait, il pouvait jouer le rôle d'un véritable catalyseur vis-à-vis du sérum de VINCENT. »

Toujours à la même séance de la Société de Laryngologie du mois d'avril 1936, les sixième et septième cas de guérisons de méningites à streptocoques, ici encore secondaires à des otites chez des adolescents de seize et dix-sept ans, furent publiés par NIEUWENHUYSE. Les deux furent traités par le sérum de VINCENT et le rubiazol; dans les deux cas la chirurgie ne perdit pas ses droits, et l'auteur insiste sur ce point :

> « L'intervention chirurgicale garde le premier plan de la thérapeutique. »

Tels sont les premiers cas de guérisons qui furent publiés; tous furent traités par le rubiazol, quatre par l'association sérum-sulfamides. Des enfants furent guéris, ainsi que des adultes. Les cas vont ensuite se multiplier tant en France qu'à l'étranger.

RELIQUET, bien que ne présentant son cas qu'en décembre 1937, guérit une méningite en décembre 1936 par l'association sérum-sulfamide (rubiazol). La guérison ne fut obtenue qu'après une deuxième paracenthèse et l'administration de rubiazol; elle fut si rapide que l'auteur y trouve un sujet de réflexions :

> « Cette observation appelle quelques réflexions. En effet la rapidité de l'évolution après la deuxième intervention et l'institution du traitement pose un problème délicat. Il semble en effet que la médication anti-infectieuse n'ait eu que bien peu de temps pour agir. Il n'y eut que trente-six heures entre nos deux premières ponctions lombaires dont l'une a révélé la présence de streptocoques à l'examen direct et à la culture, et dont l'autre est restée stérile à la culture et l'amélioration clinique a été de pair avec l'amélioration constatée par la ponction lombaire. Dans tous les cas, il semble

qu'il faille être très prudent dans l'appréciation du rôle joué par les médications anti-infectieuses. »

En mars 1937, les auteurs E. CLAYTON et C. LUCAS administrèrent également du prontosil (10 cm^3 en injections intra-musculaires et six comprimés de rubiazol par jour pendant huit jours) à un enfant de neuf ans, atteint de méningite secondaire à une otite. Ils y associèrent, non pas du sérum de VINCENT, mais l'injection intra-veineuse de sérum de convalescent de scarlatine. Ils obtinrent également la guérison. Terminons la série des guérisons obtenues par les dérivés azoïques, en citant le cas publié par F. KNIGHTS, qui lui aussi associait la sérothérapie intra-musculaire et intra-rachidienne à la sulfamidothérapie. LE MÉE et SALOMON suivirent un garçonnet de huit ans présentant une oto-mastoïdite. Les signes méningés apparurent rapidement, l'intervention chirurgicale suivie d'administration intra-rachidienne et orale de rubiazol stérilisa le liquide. Mais les signes méningés réapparurent, et malgré la thérapeutique sulfamidée l'enfant mourut. Ce fut l'un des seuls échecs publiés et PIQUET, RAMADIER et CAUSSE n'attribuèrent pas la stérilisation du liquide céphalo-rachidien au rubiazol. En effet, à leur avis, cette amélioration est très fréquente après l'intervention, même sans sulfamidothérapie. Mais ce seul échec qui semble être publié, datant du mois de mai 1936, précède les excellents résultats obtenus dans le traitement des méningites à streptocoques par les sulfamides, ce qui explique l'avis de ces auteurs.

Au mois de mai 1937, il semble que les auteurs soient d'accord pour admettre l'efficacité de la sulfamidothérapie. Jusqu'à cette date, tous les cas publiés ont été traités par les dérivés azoïques. Nous avons vu quels étaient les reproches qui pouvaient être faits à ce médicament, et qu'à cette date les auteurs français avaient mis au point un produit non coloré, efficace contre les streptococcies, ainsi que l'ont démontré leurs nombreux travaux, en particulier la mise au point de F. NITTI et SIMON dans le *Paris Médical* et les travaux américains de P.-H. LONG et E.-A. BLISS qui publièrent, au mois de janvier 1937, 19 cas personnels de streptococcies, sans méningite, guéris par le 1162 F. Le 1162 F devait donc entrer dans la thérapeutique des méningites à streptocoques. Il le fut d'abord en association avec les dérivés azoïques dans les cas de FRAZER, unissant les injec-

tions intra-veineuses de prontosil à l'administration orale de 1162 F, de VITENSON et KONSTAM, de FRIEDMAN et LIEBER, ainsi que de nombreux autres auteurs que cite DUVERNOIX dans sa thèse : F.-F. SCHWENTKER, P.-F. CLASON et V.-A. MORGAN, WEINBERG, MELLON, SCHIMM (2 cas), DRAESECKE et RAYNOR (1 cas), SMITH et COON (2 cas), THOMPSON.

Les auteurs délaissèrent peu à peu le rubiazol pour ne plus administrer que le 1162 F. Les quatre premiers cas furent publiés en Angleterre par F.-F. SCHWENTKER, P.-F. CLASON, V.-A. MORGAN, F.-W. LINDSAY et P.-H. LONG qui obtinrent trois guérisons, associant toujours l'intervention locale; de la même manière, VITENSON et KONSTAM eurent une guérison.

Le premier cas publié en France est celui que R. MARTIN avec A. DELAUNAY présenta le 15 juin 1937 à la Société de Pédiatrie de Paris. Le cas est d'autant plus intéressant, qu'il s'agit d'une méningite primitive, fait très rare quand le germe en cause est le streptocoque. Dans l'appréciation de l'efficacité du traitement n'interviendra donc pas la part due à l'intervention, fait que souligne d'ailleurs R. MARTIN : il s'agit d'un enfant de huit ans et demi présentant une méningite que la ponction lombaire prouva être de nature streptococcique :

« Lorsque le traitement fut institué le cas paraissait désespéré. »

Fut néanmoins prescrite l'administration uniquement orale de 1,5 g puis de 2 g de 1162 F. Le syndrome méningé céda. La sulfamidothérapie fut cessée le sixième jour, une légère reprise fut notée et aussitôt jugulée par la reprise du traitement. L'auteur obtint donc une guérison par le 1162 F seul, alors que :

« ces dernières années, malgré l'emploi de sérum anti-streptococcique seul ou aidé par une intervention oto-mastoïdienne, un abcès de fixation ou des transfusions, le pronostic restait très mauvais ».

A la suite des cas de guérisons déjà publiés et devant ce nouveau succès, l'auteur se demande :

« Avons-nous aujourd'hui contre les méningites streptococciques une arme efficace ? Il est permis de l'espérer et nous pensons que le pronostic, il y a quelques années encore, si sombre, de ces affections, se transforme, grâce à l'emploi de Prontosil, du Rubiazol ou mieux du sulfamide. »

D'ailleurs, en septembre 1937, ces auteurs dans la *Presse Médicale* n'écrivent-ils pas :

« Le sulfamide marque donc un réel progrès dans le traitement de la méningite à streptocoques et ce produit est d'autant plus intéressant, que peu toxique, il peut être manié aisément. »

En décembre 1937, P. HARVIER et N. PERRAULT attirent à nouveau l'attention du corps médical sur l'utilité de l'administration du 1162 F dans les méningites à streptocoques :

« Chose curieuse, on possède d'assez nombreux cas de guérison de cette affection gravissime qu'est, en règle, la méningite à streptocoques ..... En règle, répétons-le, la méningite à streptocoques est particulièrement grave, surtout si elle est d'origine otitique. Par conséquent le précieux exemple des guérisons plus haut citées doit commander comme un devoir très pressant la mise en œuvre de la chimiothérapie sulfamidée. »

La voie orale pour P. HARVIER, comme pour R. MARTIN, semble être la voie idéale. De nombreux cas sont alors publiés de guérisons de méningites streptococciques par le 1162 F, tant en France qu'à l'étranger. Citons, aux Etats-Unis, les trois guérisons de FLAKE et CAREY, les cinq cas de P. HAGEMAN et BLAKE dont trois moururent :

« Des trois décès, un seul peut-être considéré comme une impuissance thérapeutique ..... Les deux autres représentent les seuls cas de guérisons obtenus dans cet hôpital depuis dix ans. »

De même, au mois de février 1938, J.-B. NÉAL et A. APPELBAUM publient 17 cas de méningites, tous, sauf un, secondaires à des otites ou des mastoïdites, traités par le 1162 F auquel, notons-le, était joint du sérum de convalescent de scarlatine. Il n'eut que 4 décès :

« L'utilisation du sulphanilamide dans les cas de méningites à streptocoques hémolytiques donna des résultats étonnants. »

alors que jusqu'à la fin de 1936 il put recueillir 274 observations, dont 15 seulement se terminèrent de façon heureuse.

En France, en mars 1938, M. PINARD et MADURO présentent, à la Société de Laryngologie, un cas de méningite secondaire à une otite qui résista au rubiazol et à la septasine, malgré les hautes doses données, et ne céda qu'au 1162 F. M. OMBREDANNE

et P. THIROLOIX donnèrent un total de 75 g de 1162 F pour guérir une méningite otogène chez un enfant de neuf ans, associant l'administration orale aux injections intra-rachidiennes. C. HUBERT publie 3 cas de guérisons. MOULONGUET et Y. LEMAITRE, en mai 1938, en publient un autre, mais se demandent à quelle thérapeutique il faut attribuer la guérison : au drainage ou au 1162 F ?

BRULÉ, P. HILLEMAND, Mme SCHIFF-WERTHEIMER et M. WOLLINETZ, à l'occasion d'une guérison, insistent sur l'utilité niée par d'autres auteurs, de l'injection intra-rachidienne :

> « Il est non moins intéressant de voir cette méningite streptococcique, dont le pronostic semblait si grave, guérir sous l'influence du traitement par 1162 F : le médicament a été donné par voie buccale (65 gr en vingt-huit jours) mais nous avons l'impression clinique très nette que la guérison n'a été obtenue que lorsque le médicament a été introduit directement dans le liquide céphalo-rachidien (3 injections avec une dose totale de 0,20 gr). »

Notons enfin les 3 guérisons obtenues par R. DEBRÉ, JULIEN-MARIE, M. OMBREDANNE, P. THIROLOIX et P. GRENET, qui jugent cette présentation utile :

> « Les règles de la thérapeutique n'étant pas encore fixées. »

Dans 2 cas, il y eut une intervention chirurgicale, dans les 3 cas, le 1162 F fut introduit par voie intra-rachidienne et administré *per os*.

En 1938, DUVERNOIX, dans sa thèse, pouvait relever 56 ras de guérisons par les sulfamides. Malheureusement les échecs ne sont pas relatés et il est difficile de fixer une statistique des taux de mortalité.

Mais dès la fin de 1938, nous savons que le taux de la mortalité de la méningite à streptocoques est très inférieur à ce qu'il était avant la sulfamidothérapie. R. MARTIN, dans le *Paris Médical*, émet à cette date l'avis suivant :

> « Les méningites purulentes à streptocoques, rarement primitives, étaient jusqu'à ces derniers temps considérées comme une affection particulièrement grave, entraînant la mort dans 97 % des cas environ. Aujourd'hui, le pronostic de cette méningite, grâce à la chimiothérapie s'est complètement modifié et on peut dire que cette méningite correctement traitée guérit dans la majorité des cas. »

L'auteur a appliqué ce traitement à 10 cas, et obtint 10 guérisons. L'intervention devra toujours avoir lieu si la méningite est secondaire à une infection otogène et les injections intra-rachidiennes devront, durant les premiers jours, être associées à l'absorption orale. La sulfamidothérapie devra être suffisamment prolongée pour éviter les rechutes.

En 1939, TOOMEY et KIMBALL publient une statistique de 12 cas, traités durant les années 1937 et 1938 avec 2 décès. Les méningites n'étaient jamais primitives, 8 d'entre elles étaient secondaires à une otite, 7 fois l'infection locale fut traitée chirurgicalement. Dans cet article, l'auteur publie une statistique des cas qu'il a pu relever dans la littérature : 108 cas — 81 guérisons, soit 27 décès et un taux de mortalité de plus de 24 %.

Il semble que ce taux de mortalité soit plus élevé que celui admis en général par les auteurs. P. HARVIER, en effet, dans la « Sulfamidothérapie » parue en 1944, écrit :

> « Grâce à la sulfamidothérapie, les méningites à streptocoques guérissent presque toujours, du moins lorsqu'elles ne s'accompagnent pas de septicémie. »

Voici brièvement résumées les principales notions et étapes de la première application de la sulfamidothérapie au traitement des méningites. Les résultats furent brillants. Cette atteinte méningée, si souvent mortelle avant les sulfamides, perdait de sa gravité et ce fut le premier traitement vraiment efficace qui ait été mis en œuvre contre les méningites. Nous verrons que la sulfamidothérapie appliquée aux méningites ne borna pas son action aux méningites à streptocoques et que ce n'est pas seulement dans ce domaine que les médecins pouvaient agir efficacement.

LES MENINGITES A MENINGOCOQUES

Au début de ce chapitre, nous avons vu que le sulfamide préparé par G. DOMAGK n'avait aucun pouvoir anti-méningococcique. Aussi la thérapeutique de la méningite cérébro-spinale à méningocoques n'aurait-elle pas été influencée par cette découverte, et en serait restée aux traitements, variés certes, mais plus ou moins efficaces et critiqués en 1937 à la Société Médicale des

Hôpitaux, si J. et Mme Tréfouel, F. Nitti et Bovet n'avaient pas créé le 1162 F et si G.-A. Buttle, W.-H. Gray et Stephenson d'une part, C. Levaditi et M. Veisman d'autre part, n'avaient pas démontré son efficacité contre le méningocoque, dans les travaux que nous avons exposés au début de ce chapitre.

La première application des sulfamides dans la thérapeutique des méningites à méningocoques est celle faite par F.-F. Schwentker, S. Gelman et P.-H. Long, qui publièrent leurs résultats au mois d'avril 1937. Ces auteurs traitèrent deux malades exclusivement par la chimiothérapie, excluant toute sérothérapie. Ils eurent 10 guérisons. Mais tous les auteurs ne partageaient pas ce point de vue du traitement sulfamidé excluant toute intervention du sérum, et c'est le point que nous étudierons avant d'aborder les techniques employées, les différents avis sur la sulfamidothérapie appliquée aux méningites à méningocoques et les résultats obtenus.

H. Proom et Buttle, en mars 1937, passent en revue les diverses indications du 1162 F dans les méningites purulentes et, à leur avis, ce sulfamide convient à la thérapeutique de la méningite cérébro-spinale à méningocoques.

En mai 1937, S.-E. Branham et S.-M. Rosenthal conseillent d'associer sérothérapie et sulfamidothérapie, car il leur semble qu'il existe une action synergique entraînant une efficacité supérieure de l'association des deux thérapeutiques.

R. Pongratz publie 3 cas de méningites, dont 2 cas furent traités également par des injections de sérum. Tous les 3 (enfants de vingt et un mois dans 2 cas, de deux ans dans la troisième observation) guérirent :

> « De ces cas nous croyons pouvoir conclure que nous possédons dans le Prontosil un produit capable d'influer favorablement sur la sérothérapie. »

B. Weill-Hallé, J. Meyer et H. Tiffeneau, en octobre 1937, préconisent l'association sérum-sulfamides :

> « Au total, il nous paraît désirable d'utiliser la sulfamide de façon précoce en l'associant dès le début à la sérothérapie. »

B. Weill-Hallé, Cochème et Lautmann présentent en février 1938, à la Société de Pédiatrie, un cas de guérison obtenue par l'association sérum-1162 F :

« Il nous a paru intéressant de rapporter cette observation qui confirme l'influence manifeste de la chimiothérapie au cours des méningites à méningocoques, soit associée à la sérothérapie, soit seule comme nous l'avions déjà indiqué dans une communication. »

Lereboullet et M. Lelong rapportent également un cas de guérison chez un jeune enfant de dix-sept mois, traité par le 1162 F et la sérothérapie en injections intra-rachidiennes (deux injections) :

« Ces deux injections ne paraissent pas avoir pu exercer une action importante car avant même la première injection, une amélioration est survenue ..... Il semble bien qu'ici la guérison rapide qui contraste avec ce que nous observons d'ordinaire dans les méningites à méningocoques, ait été due à l'usage précoce de la médication par le 1162 F. »

Ces auteurs, bien que traitant leurs malades par l'association des deux thérapeutiques, semblent néanmoins ne pas attribuer la part la plus importante de leurs succès à la sérothérapie. Malgré ces avis, la sérosulfamidothérapie est préconisée par Nicaudie dans sa thèse, par Morton, Ewing et Ebsworth en 1938, qui conseillent de la prolonger pendant trois jours, à raison de deux injections par jour.

En juillet 1938, S.-H. Banks, dans le *Lancet,* fait une récapitulation générale des résultats obtenus par la sérothérapie et par la sulfamidothérapie. Mais il ne peut encore conclure, trop peu de résultats étant dus à la seule sulfamidothérapie (16 cas), alors que la statistique des cas traités par l'association des deux méthodes s'élève à 59. Il semble tout de même que la sulfamidothérapie donne de meilleurs résultats que l'emploi simultané de sérum et de sulfamides.

En juillet 1938, G. Muraz, H. Chirle et A. Quéguinier publient de si bons résultats qu'il ne semble pas utile d'associer sérum et sulfamides, bien que le taux de mortalité soit tout de même légèrement inférieur pour les cas traités par sérum-sulfamides (8,7 % contre 10,7 %).

En octobre 1938, lors de la présentation d'un enfant de dix-huit mois guéri par la seule chimiothérapie, Mme Zagdoum et Mlle Œmischer ne pensent pas que la sérothérapie soit indispensable :

« Il est probable que le nombre de méningites à méningocoques traitées exclusivement par les sulfamides ne fera que s'accroître. L'avenir précisera ce qu'on peut attendre de cette nouvelle méthode thérapeutique. Les faits publiés sont encore trop peu nombreux, pour que l'on soit à l'heure actuelle en droit de conclure de façon formelle. Mais ce que l'on peut dire, c'est que les quelques résultats connus méritent d'attirer l'attention sur un mode de traitement certainement efficace, facile à appliquer, en règle bien supporté, qui permet d'obtenir des guérisons rapides, stables, sans séquelles, et sans qu'il soit nécessaire de recourir à la sérothérapie. »

A la même date, R.-A. Marquézy, C. Launay et Mlle Mage considèrent que :

« L'efficacité indiscutable du sulfamide nous autorise cependant à l'heure actuelle, à préconiser le traitement systématique de toute méningite cérébro-spinale à méningocoques, par le sulfamide exclusivement. »

Waghelstein n'obtient pas de meilleurs résultats en associant les deux thérapeutiques (13 %) qu'en utilisant le sulfamide seul (mortalité 12 %).

Au mois de juin 1939, R. Martin, G. Bignotti, James et Guiard exposent la question dans les *Archives de la Médecine des Enfants*. Les auteurs se demandent s'il est prudent de supprimer, comme l'ont fait Schwentker, Gelman et Long, tout traitement sérothérapique classique :

« Il serait en effet bien tentant de supprimer complètement le traitement par le sérum qui présente une série d'inconvénients qu'il serait vain de nier... De nombreux auteurs pourtant se rappelant que le sérum de Flexner a fait ses preuves et leur a donné d'indiscutables succès, hésitent à employer le sulfamide seul qui est un médicament donnant le plus grand espoir, mais dont le champ d'expérience est trop restreint et de date trop récente. »

Les auteurs analysent ensuite les principaux travaux parus et concluent :

« De l'analyse de ces travaux il se dégage donc que les résultats obtenus par le sulfamide seul ou par l'association sérum-sulfamides sont très sensiblement comparables. Sans pouvoir souscrire aux conclusions de M. Tixier qui n'hésite pas à écrire que le sérum anti-méningococcique doit être rigoureusement proscrit et sans admettre que cette injection faite par voie intra-rachidienne soit néfaste, nous sommes tentés toutefois de nous ranger à l'avis

de Marquézy, Launay et Mlle Mage ... Cependant, comme les statistiques des malades traités par l'association sérum-sulfamide sont à peu près comparables, il serait peut-être plus prudent, l'épreuve du temps seule permettant de trancher la question, d'associer pendant les mois qui vont suivre le sérum au 1162 F. »

A la fin de l'année 1939, Steinmaurer traite encore ses malades par l'injection intra-rachidienne de sérum et de prontosil.

En 1940, dans sa thèse, Mme Aubinel-Tavernier note que la mortalité par l'association sérum-sulfamide est de 8,7 % et 14,8 % suivant que ce dernier ait été pris par la bouche ou fait en injection intra-rachidienne, alors que la sulfamidothérapie orale entraîne une mortalité de 10,7 %. Mais dès cette date, d'une façon générale, la sérothérapie est définitivement abandonnée pour faire place à la thérapeutique sulfamidée seule, dans la littérature médicale anglo-américaine du moins. En France cependant, elle tend à disparaître, pour n'être plus utilisée que dans les rechutes ou les cas de sulfamido-résistances. Ainsi R. Martin, P. Sicard et Mlle N. Bourcart présentent en avril 1940, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, un cas de méningite grave ayant présenté une rechute, qu'ils guérirent en associant la sérothérapie :

« Au fur et à mesure que l'infection se prolonge, le méningocoque devient sulfamido-résistant et il faut frapper de plus en plus fort pour obtenir un résultat. Dans ce cas, l'association du sérum en injections intra-rachidiennes semble, chez deux malades, nous avoir donné des résultats très brillants. »

Ceci est également l'avis de J. Célice, A. Rémilly et Mlle Veloppe :

« Si le traitement par le 693 échoue ou s'il y a des rechutes que le 693 ne peut pas juguler, il ne faut pas hésiter à recourir à la sérothérapie ... Ce mode d'action rapide du sérum est sans doute favorisé par une atténuation antérieure de la virulence des germes due au 693, par un véritable mordançage des microbes. »

M. Lelong et Tréteau, en avril 1940, considèrent que :

« L'association de la sérothérapie à la sulfamidothérapie se montre impuissante. »

Il est cependant encore une voix qui s'élève pour faire de la sérothérapie, c'est Eschbach qui, en mai 1940, conseille cette association, en ayant retiré de bons résultats :

« Les injections sous-arachnoïdiennes de sérum anti-méningococcique au début du traitement correspondent au souci de la rapidité d'action, une concentration suffisante de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien ne pouvant être obtenue avant le troisième jour d'après les indications de R. Martin. La médication conjuguée par deux à quatre injections intra-rachidiennes de sérum polyvalent les premiers jours et l'absorption de 2 à 8 g de 1162 F prolongée à doses croissantes nous a donné de la mi-février à la fin de mars, au cours d'une épidémie de méningites à méningocoques, une série de vingt guérisons sur vingt-quatre cas rencontrés, la plupart des enfants. »

Mais il semble bien que ce soit le dernier auteur qui ait proposé l'utilisation de la sérothérapie de cette façon et l'ensemble des médecins se range à l'avis de Rathery, Bolzinger et Decourt :

« En ce qui concerne la sérothérapie, nous pensons qu'il ne peut plus être question de l'utiliser d'emblée. Sa principale indication est la sulfamido-résistance. »

Avis repris par N. Fiessinger dans le *Journal des Praticiens,* par M.-P. Baise dans le *Bulletin Médical* en 1941, par Harris en 1942, par A. Jubb en 1943, qui publie une statistique de 3.206 cas dont 849 cas traités par l'association sérothérapie-sulfamidothérapie, et note une mortalité de 13,8 % pour ce mode thérapeutique, alors qu'elle n'est que de 9,2 % pour la chimiothérapie isolée.

Cette statistique est confirmée par celle de P. Beeson et E. Westermanns qui notent un décalage identique. La sulfamidothérapie dans le traitement de la méningite cérébro-spinale consistera donc dorénavant uniquement dans l'administration de sulfamides, excluant toute sérothérapie, qui ne sera plus utilisée que dans les cas de sulfamido-résistance. Encore cette dernière utilisation de la sérothérapie, qui a déjà dû faire place nette à la sulfamidothérapie, sera-t-elle éliminée par la pénicilline que nous étudierons dans notre prochain chapitre.

Etudions maintenant les résultats obtenus dans le traitement de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides.

F.-F. Schwentker, en avril 1937, publie les 11 premières observations de méningites à méningocoques traitées par les sulfamides. Cette statistique présente le double avantage et de refléter les premiers résultats obtenus par cette nouvelle thérapeu-

tique, et de n'avoir utilisé que les sulfamides. 11 cas, 10 guérisons (soit un taux de mortalité de 9 %) obtenues par l'administration de 1162 F sur les bases suivantes : toutes les douze heures, pendant les deux premiers jours du traitement, injections sous-cutanées de 100 cm^3 par 18 kg de poids corporel d'une solution à 0,8 % et injection intra-rachidienne de 10 à 30 cm^3 de la même solution, après soustraction de liquide céphalo-rachidien. Ce traitement ne sera répété qu'une fois par jour, à partir du troisième jour et jusqu'à la guérison.

R. Pongratz, nous l'avons vu plus haut, publie en juin 1937, 3 cas de guérisons chez des enfants de vingt et un mois et de deux ans.

En 1937, Marschall, Emerson et Cutting, A. Jauerneck et N. Gueffroy d'une part, R. Martin d'autre part, étudient le passage des sulfamides pris *per os* dans le liquide céphalo-rachidien, prouvent que cette voie peut être utilisée dans le traitement des méningites, et que le taux de concentration obtenu dans le liquide céphalo-rachidien est légèrement inférieur à celui obtenu dans le sang.

A la fin de 1937, F.-F. Schwentker publie une statistique portant sur 52 cas :

> « La mortalité des malades atteints de méningites à méningocoques traités uniquement par les sulfamides fut de 15 %. Ces résultats peuvent être comparés à ceux obtenus chez les malades traités à la même époque et dans le même hôpital par la sérothérapie, malades parmi lesquels la mortalité fut de 30 %. »

Le 6 octobre 1937, R. Martin et A. Delaunay, dans la *Presse Médicale*, ne peuvent que :

> « croire que ces résultats méritent d'attirer l'attention et qu'il serait fort intéressant, pour se faire une opinion sur les faits rapportés d'Amérique, d'associer au traitement sérothérapique antiméningococcique un traitement par le sulfamide ».

car il n'a pas eu l'occasion d'appliquer ce traitement.

A la séance de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris du 29 octobre 1937, deux observations sont présentées. La première de B. Weill-Hallé, J. Meyer et H. Tiffeneau, relate la guérison d'un nourrisson de treize mois par le 1162 F après échec de la sérothérapie :

« Cette première observation française de guérison de méningite à méningocoques B par le sulfamide associé au sérum polyvalent, est aussi la première observation publiée de l'emploi de ce médicament, uniquement par voie orale. Dans les observations américaines, en effet, le corps avait été injecté par les voies rachidienne et sous-cutanée. La voie buccale a d'ailleurs fait ses preuves dans la méningite aiguë à streptocoques et récemment encore, R. Martin rapportait devant la Société de Pédiatrie une telle observation ... la voie intra-rachidienne devra être réservée aux cas d'urgence extrême et peut-être, ce qui serait à préciser, dans l'éventualité de méningite cloisonnée où l'injection intra-ventriculaire serait peut-être également à préconiser. »

L'autre observation appartient à Armand-Delille, Lestocquoy, R. Tiffeneau, Wollinetz et J.-J. Meyer. Il s'agit d'une guérison survenue chez un enfant :

« Ce cas paraît constituer un nouveau succès de la chimiothérapie. »

La voie d'administration fut également la voie buccale.

Béthoux, Gourdon, Rochedix, en octobre 1937, publient un cas de méningite guérie par l'association de la sérothérapie à la carboxysulfamidochrysoïdine :

« Plus tard, lorsque de nouveaux faits seront connus, il se peut que le traitement sérique cède le pas au traitement chimique au cours de méningococcies, des méningites en particulier. »

En 1938, les résultats se font plus nombreux, la posologie tend à se préciser, le mode technique également. En février, B. Weill-Hallé, Cochème et Lautmann présentent, à la Société de Pédiatrie, la guérison d'un cas de méningite chez un enfant de neuf mois, guérison obtenue par la sérothérapie et le 1162 F. A la même séance, Lereboullet et M. Lelong en présentent un autre cas. Nous les avons étudiés précédemment. Au mois de mars 1938, Armand-Delille, Lestocquoy, Paillas et Tiffeneau, dans les *Annales Médico-Chirurgicales*, font une étude des résultats déjà obtenus et notent l'amélioration que les sulfamides apportent dans le pronostic de la méningite cérébro-spinale à méningocoques, mais ils n'en sont pas encore suffisamment sûrs pour abandonner la sérothérapie.

R. Martin et A. Delaunay, dans la même publication, arrivent aux mêmes conclusions.

Dans la *Presse Médicale* CHOUROFF, en avril 1938, publie une statistique portant sur 27 malades traités dans le Niger français; 2 cas furent soignés par des injections intra-rachidiennes et sous-cutanées de solution de sulfamide, à 0,8 %, les deux décédèrent, l'un le premier jour, l'autre le deuxième jour du traitement. Les 25 autres cas furent traités uniquement par la lysococcine *per os*.

Dans ces 25 cas, il y eut 2 décès, 22 guérisons sans séquelles et un cas, guéri de sa méningite, présenta une séquelle sur laquelle aucune précision n'est fournie. Les doses préconisées par cet auteur sont les suivantes :

« Les deux premiers jours : 4,80 g par jour ;
les troisième, quatrième et cinquième jours : 3,60 g par jour ;
les sixième, septième, huitième et neuvième jours : 2,40 g par jour ;
soit au total : 30 g. »
Les doses sont moindres pour les enfants.

JEHRT publie un cas de guérison par l'uliron. A. ELDHAL, dans le *Lancet*, publie 12 cas survenant chez des enfants de moins de quatre ans; le traitement consista en injection de la solution à 0,8 %, les injections intra-rachidiennes ne dépassant jamais 30 cm^3... Il y eut 3 décès dont 1 à la suite d'une pneumonie. Le taux de mortalité est donc de 25 % et, si nous le rectifions, de 18,1 %, taux jamais atteint chez des enfants avant les sulfamides.

CRAWFORD et A. FLEMING, en mai 1938, traitent 10 enfants par le 1162 F; 6 d'entre eux étaient âgés de plus de quatre ans, tous guérirent; 4 enfants étaient dans leur première année, les auteurs eurent à déplorer 1 décès parmi ces derniers, il s'agissait d'un garçon de dix mois ayant reçu au total 35 g de 1162 F :

« Le traitement avec le sulphanilamide semble donner de bien meilleurs résultats que ceux que nous obtenons avec la sérothérapie. Des dix enfants traités avec le sulphanilamide, un seul est décédé, alors que chez les trente enfants traités par la sérothérapie, il n'y eut que quatre guérisons (dans ces cas, dix-neuf enfants étaient âgés de moins de un an, tous sont morts sauf un). »

A. CRADDOCK obtient de bons résultats, mais ne cite pas de données suffisantes pour établir une statistique. T. MORTON, V. EWING et J. EBSWORTH publient trois cas de guérisons. Parmi les auteurs anglais, citons encore JEWESBURY qui obtint 6 guéri-

sons dans 6 cas traités par l'association sérum-sulfamide. Les âges de ces sujets s'étageaient entre vingt-deux et six mois :

« Quant à savoir si le sulphanilamide donné seul est aussi efficace que son association avec le sérum ou l'endotoxine, quant à savoir si le sulphanilamide doit être donné en injection intra-rachidienne, et si la concentration dans le liquide céphalo-rachidien a réellement une grande importance, ce sont des questions qui sont encore à résoudre. »

En juillet 1938, H.-S. Banks, dans le *Lancet*, rapporte une statistique établie par Sturdee, des résultats obtenus avant 1936 par la sérothérapie et portant sur 2.618 cas. La mortalité variait de 24,6 % à 76,5 %. Les deux taux de mortalité les plus élevés sont ceux des enfants de moins de un an (67,8 %) et des malades âgés de plus de cinquante ans (76,5 %), le taux le plus bas est fourni par les malades âgés de cinq à vingt ans (24,6 %). L'auteur établit la statistique des cas traités par l'association sérum-sulfamides. Il table son taux de mortalité sur 59 cas, 7 d'entre eux n'obéirent pas à la thérapeutique : taux de mortalité 11,8 %. Le taux de mortalité des méningites traitées par la seule sulfamidothérapie est tablé sur 16 cas, avec 15 guérisons (6,25 %) :

« Mais le nombre des cas est encore insuffisant pour pouvoir se prononcer ... il est important de maintenir la haute dose initiale au moins pendant trois jours et de ne pas la réduire même s'il y a cyanose. »

En juillet 1938, dans la *Presse Médicale*, G. Muraz, H. Chirle et A. Guéguinier, complétant les travaux de Chouroff, fournissent une importante statistique de 322 cas.

Les auteurs durent, pour des raisons de commodité, traiter la plus grande partie de leurs cas par des prises orales de sulfamides. La sérothérapie ne fut utilisée que dans 47 cas, le rubiazol dans 4 cas, et le 1162 F fut largement distribué à 271 cas. La mortalité par la sérothérapie fut de 21,27 % ; les auteurs ne peuvent pas tenir compte de celle des malades traités par le rubiazol, 2 moururent; enfin le 1162 F abaissa le taux de mortalité à 10,7 % (271 cas, 242 guérisons, 29 décès). Nous avons déjà cité les guérisons de Mme Zagdoum et Mlle Œmischer, de R.-A. Marquézy, C. Launay et Mlle Mage qui conseillent l'injection intra-rachidienne de sulfamide.

Avec L. WHITBY, à la fin de l'année 1938, le 693 pénètre dans l'arsenal que le médecin a à sa disposition pour combattre la méningite cérébro-spinale à méningocoque. Nous signalerons, au moment voulu, l'application qui en a été faite et comparerons les résultats obtenus par le 1162 F et le 693.

En novembre 1938, WAGHELSTEIN publie une statistique de 106 patients traités par le 1162 F; il y eut 19 décès (18 %).

Avant de quitter 1938, signalons la thèse de NICAUDIE, dans laquelle sont publiées les observations de 5 enfants âgés de douze, treize mois, quatre, cinq et quatorze ans, traités en associant sérum et sulfamides, tous les cas se terminèrent par la guérison.

En 1939, A. GERMAIN et G. GAUTRON insistent sur la teneur de sulfamide à atteindre dans le liquide céphalo-rachidien, 3 à 5,5 mg pour 100 cm^3 de liquide, taux qui nous semble bas à l'heure actuelle, et sur les doses à administrer : au minimum 8 g par jour pendant les premiers jours. Mais chez un enfant de treize ans, J. DECOURT, R. MARTIN, HERRAULT et PAUTHIER obtinrent une guérison de l'atteinte méningée avec des doses beaucoup plus faibles, mais non la guérison de la septicémie qui exigera de plus fortes doses de sulfamides (1162 F).

SENGER soigne 17 cas par le 693 et obtient 15 guérisons, soit un taux de mortalité de 11,7 %. HOPPE traite 39 cas dont 11 nourrissons par le 1162 F avec 31 succès dont 9 nourrissons.

En 1940, R. MARTIN, P. SICARD et Mlle M. BOURCART, dans une étude portant sur 19 cas traités par les sulfamides, considèrent que les résultats obtenus par le 1162 F (8 cas, tous guéris) sont sensiblement comparables à ceux obtenus par le 693 (6 cas, tous guéris). Les 5 autres cas guérirent également malgré les rechutes enrayées par les sulfamides ou par l'association avec la sérothérapie.

J. CÉLICE, A. RÉMILLY et Mlle VELOPPE publient 3 guérisons dues au 693 associé au 1162 F; M. LELONG et CRÉTEAU, 13 cas traités par le 1162 F (ces auteurs n'approuvent pas l'utilisation du 693); A. LEMIERRE, 9 cas, un échec; E. LESNÉ et ROUGET, 14 cas, tous guéris (pour ces auteurs, il est indifférent d'utiliser le 1162 F ou le 693). GRENET, MILHET, Mme AUBINEL-TAVERNIER, dans le *Paris Médical* des 21-28 décembre 1940, publient 18 cas traités par le traitement conjugué de la sérothérapie et de la sulfamidothérapie, 7 cas moururent, soit une mortalité de 38,8 %. Mais après rectification, l'auteur réduit à 2 le nombre de décès :

« Deux de nos nourrissons seulement sont morts en pleine infection méningée (11 %). Le sulfamide employé a été le 1162 F dans la presque totalité des cas, le 693 nous ayant paru donner beaucoup plus rapidement, et à des doses plus faibles, de la cyanose, des vomissements. »

Devant ces résultats, certes :

« la guérison ne peut être considérée comme définitivement obtenue avec le traitement des sulfamides, malgré certaines opinions parisiennes enthousiastes ».

comme le fait remarquer R. Cruchet, F. Carles et Mlle Gosset, mais l'amélioration du pronostic ne peut échapper à personne.

Rathery, Bolzinger et Decourt communiquent en septembre 1940, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, les observations de 61 cas de méningites dont 60 à méningocoques B : 3 seulement moururent (taux de mortalité 5 %), alors qu'avant la sulfamidothérapie, la sérothérapie ne put sauver que 36 malades des 60 que les auteurs traitèrent (taux de mortalité 40 %) :

« En ce qui concerne la posologie, nous avons eu le souci de faire agir de toute urgence des doses massives dans le minimum de temps, d'opérer ainsi selon la formule vite, fort et bref. »

Les auteurs essayent d'atteindre le taux de concentration, dans le liquide céphalo-rachidien, de 10 mg pour 100 cm^3 de liquide avec le 1162 F, de 5 mg avec le 693.

En 1941, Saker considère que la mortalité est abaissée à 5,5 %, alors qu'elle plafonnait aux environs de 50 % avec la sérothérapie.

Pour M.-P. Baize, la guérison survient dans 95 à 100 % des cas; pour Harries, la mortalité basée sur 500 cas est de 8,6 % (dont 104 cas entre quinze et vingt-cinq ans n'ayant eu qu'un seul décès).

En 1943, dans le *British Medical Journal*, P. Beeson et E. Westermanns groupent l'étude de 3.575 cas traités durant les années 1939 à 1941. La mortalité globale représente 15,94 % des cas traités (570 décès). L'étude de ces auteurs est très détaillée, la voici brièvement résumée : 2.591 cas furent traités seulement par la sulfamidothérapie; dans cette série, il y eut 399 décès, soit un taux de mortalité de 14,3 %, et 965 cas par l'association sérum-sulfamide, qui se terminèrent par 180 décès (18,8 %). La

mortalité est encore très élevée chez les enfants de moins de un an, où il atteint 31 % et chez les malades âgés de plus de soixante ans (mortalité égale à 56,6 %).

L'amélioration était donc évidente. A.-A. JUBB considérait que le taux de mortalité avec la sérothérapie variait de 36,6 à 27,9 % (nous avons vu que certains auteurs l'établissaient à 60 % et même plus) ; actuellement, il est abaissé à 15,94 %.

Les résultats ne sont pas encore satisfaisants chez les nourrissons. Aussi la sulfadiazine et la sulfamérazine dont nous avons étudié les propriétés dans le sous-chapitre des méningites à streptocoques, furent-elles mises en œuvre dans la lutte contre la méningite à méningocoques et elle semble avoir donné d'excellents résultats. Malheureusement, nous n'avons pas encore de statistiques aussi importantes que celles que nous venons de rapporter.

En 1943, LEPPER, K. SWEET et H. DOWLING publient 118 cas traités par ces nouveaux sulfamides. Ils eurent à déplorer 12 décès (10,1 %). Parmi ces malades, 16 étaient âgés de moins de dix ans et il n'y eut pas de décès à déplorer parmi eux. Le taux de mortalité le plus important fut celui obtenu chez les malades âgés de plus de quarante ans (22,2 %), alors qu'entre dix de trente-neuf ans il n'est que de 6,1 %. Les auteurs conduisaient le traitement de la façon suivante : administration orale, dose initiale 6 g puis 1 g toutes les quatre heures.

Peu après, THOMAS publie une statistique de 1.935 cas. Il y eut 64 décès (3,3 %). En 1944, A. APPELBAUM et NELSON obtinrent 139 guérisons sur 141 malades traités par la sulfadiazine, soit un taux de mortalité de 1,42 %.

OLIVIER et ANDERSON traitent par la sulfamérazine 56 cas de méningites à méningocoques, dont 19 cas très graves, le traitement étant institué dans le coma ou une phase pré-comateuse. Le médicament fut donné à la dose initiale de 2 g et aux doses successives de 1 g toutes les huit heures. La durée moyenne du traitement fut de 8,4 jours et il n'y eut aucun décès à déplorer. Dans 8 cas, il y eut des complications, régressives dans 7 cas.

En 1945, MEYER a traité 165 cas de méningites à méningocoques par la sulfadiazine, il eut à déplorer 9 décès, soit un taux de mortalité de 5,3 %. L'auteur précise que parfois l'antitoxine méningococcique et les ponctions lombaires répétées furent des adjuvants utiles.

Il faut attendre des statistiques plus importantes pour pouvoir conclure définitivement ce chapitre, mais un fait ressort très nettement, la méningite cérébro-spinale n'exige plus pour guérir des ponctions lombaires répétées et ne comporte plus un pronostic très grave.

Cette application de la sulfamidothérapie est une des plus belles réussites thérapeutiques de ces dernières années, puisqu'elle permet d'abaisser le taux de mortalité de la méningite à méningocoques aux environs de 5 % et même inférieur, si on considère les dernières statistiques.

LES MENINGITES A PNEUMOCOQUES

Nous venons d'étudier l'application de la sulfamidothérapie dans les méningites à streptocoques et celles à méningocoques. Les résultats furent excellents. Nous allons malheureusement constater maintenant qu'il n'en est pas de même dans les méningites à pneumocoques.

Une des premières applications des sulfamides au traitement de la méningite cérébro-spinale à pneumocoques semble dater de 1937, date à laquelle J. Caldwell et P.-S. Byrne obtinrent une guérison. Ils utilisèrent le prontosil bien que, fait démontré déjà par G. Domagk en 1935, ce produit n'eut aucune action spécifique contre le pneumocoque. La guérison fut néanmoins obtenue, mais il convient de préciser que dans l'observation publiée par les auteurs, d'une part les doses de prontosil administrées ne sont pas précisées, et d'autre part et surtout, un très grand nombre de ponctions lombaires furent pratiquées.

Aussi certains auteurs ne considèrent-ils pas cette observation comme initiale par suite de son manque de précision et en particulier de l'impossibilité de dire, comme l'a souligné L. Latto, si :

> « l'heureux résultat était dû aux ponctions lombaires ou au prontosil ».

Ce sulfamide ne fut d'ailleurs que fort peu employé dans le traitement de la méningite à pneumocoques et nous citerons

immédiatement le deuxième cas de guérison dû au prontosil. C'est celui de L. LATTO qui, chez son malade, ne pratiqua pas l'évacuation systématique du liquide céphalo-rachidien et put ainsi attribuer la guérison à l'administration de ce sulfamide. Ce cas date de 1938. Dans un troisième cas, P.-S. MERTINS et MERTINS obtinrent une guérison, mais ils employèrent le prontosil en association avec le 1162 F.

Les corps les plus utilisés furent en réalité le 1162 F dont nous avons amplement parlé au début du chapitre sur les sulfamides, le 693 M.B. dont L. WHITBY montra l'efficacité contre le pneumocoque et la sulfadiazine étudiée par ROBLIN et ses collaborateurs.

Le 693 ou paraminophénylsulfamidopyridine, connu sous le nom de spécialité de DAGÉNAN, fut étudié par LIONEL et L. WHITBY en 1938. Ces auteurs montrèrent que l'administration de ce nouveau sulfamide protégeait les souris inoculées par voie intrapéritonéale avec les cultures de différents types de pneumocoques. Une étude comparative fut faite par L. WHITBY entre l'action du 693 M.B. d'une part, et celle du 1162 F d'autre part. Ainsi que le souligne BENDA en octobre 1938, les expériences de cet auteur prouvèrent que le 693 avait une efficacité plus importante que le 1162 F, à l'égard du pneumocoque. D'ailleurs L. WHITBY considérait ce sulfamidopyridine comme un médicament presque spécifique des affections pneumococciques, étayant ses propres expériences de laboratoire sur les expériences faites en clinique par les auteurs anglais et américains TELLING et OLLIVER, G. EVANS et F. GAISFORD, dans le traitement de la pneumonie. Il attribue ce pouvoir particulier à la propriété qu'aurait le 693 de s'attaquer à la capsule protégeant le pneumocoque. De plus, il met en évidence sa faible toxicité (quatre fois moindre à son avis que celle du 1162 F), qui permettrait d'augmenter les doses, donc d'accroître la concentration sanguine en sulfamide et, semble-t-il. celle du liquide céphalo-rachidien, bien que, et J. CÉLICE le souligne, dans les méningites à pneumocoques la perméabilité des espaces sous-arachnoïdiens soit très faible. Du moins la haute concentration sanguine, maintenant l'équilibre à un niveau plus élevé, permettrait à la teneur du liquide céphalo-rachidien de ne pas s'abaisser trop rapidement après l'injection *in situ* de sulfamide.

A. FLEMING étudie également le pouvoir du 693 qui :

« retarde le développement dans le sang humain des pneumocoques et des streptocoques hémolytiques, à des concentrations que l'on peut raisonnablement penser pouvoir obtenir en thérapeutique ».

Il montre que le 693 a une valeur anti-pneumococcique plus considérable que le 1162 F, le premier arrêtant le développement des pneumocoques à une concentration de 1/32.000e, la même concentration en 1162 F ne suffisant pas à produire un tel effet.

Cliniquement, H.-L. Hodes, H.-S. Gimbel et G.-W. Burnett confirment ces résultats :

« Il est net que la mortalité de la pneumonie, aussi bien chez les enfants que chez l'adulte, est diminuée par la sulfapyridine. Des communications furent faites qui tendent à mettre en évidence la possibilité de l'emploi de ce médicament dans les méningites à pneumocoques (quatorze cas de méningites à pneumocoques traités par la sulfapyridine : huit guérisons). Les essais faits avec la sulfapyridine sont en complet contraste avec nos résultats obtenus par notre traitement pendant les huit ans précédant l'introduction de la sulfapyridine. Entre 1930 et 1936, aucune thérapeutique spécifique n'était employée et les vingt-neuf patients traités pendant cette période sont morts. De 1936 à octobre 1938, dix-sept patients furent traités par la sulphanilamide (1162 F), il n'y eut qu'une seule guérison. »

Ce fait, bien que moins nettement, est également mis en évidence en clinique par C. Huriez et Paris qui, en 1941, prouvent que le taux de guérisons obtenu par le 693 est de 1/4 supérieur à celui obtenu par le 1162 F.

Ce produit ne peut malheureusement pas être injecté par voie rachidienne, cette voie d'administration, nous l'avons vu, pouvant entraîner des troubles graves parfois mortels; d'autre part, la voie buccale entraîne assez rapidement des troubles digestifs, mais ceux-ci n'apparaissent pas de façon constante.

Nous avons étudié, à propos des méningites à méningocoques, l'adiazine; aussi n'y reviendrons-nous pas dans ce chapitre et allons-nous immédiatement étudier l'application de ces divers sulfamides dans la thérapeutique des méningites.

Au début de ce chapitre, nous avons dit que le premier cas traité semble être celui de J. Caldwell et P.-S. Byrne, cas discuté par L. Latto, mais reconnu par Query et Durham. Signalons que quelques auteurs américains attribuaient une certaine valeur

thérapeutique au sérum anti-pneumococcique, s'appuyant sur les travaux faits en 1937 par GRANHAM et S.-M. ROSENTHAL :

> « L'association du sérum et de la sulfamidothérapie donne des résultats bien meilleurs que l'emploi de ces médications séparément ; dans les expériences où l'utilisation séparée du sérum et des sulfamides ne montra que peu d'efficacité, l'association des deux thérapeutiques aboutit à la survie de la plupart des souris. Il semble qu'il existe une action synergique. »

Aussi quelques cas de guérisons de méningites à pneumocoques obtenues par cette méthode furent-ils publiés, nous les signalerons en temps voulu.

La première statistique de quelque importance qui fut publiée est celle fournie par J.-B. NÉAL et A. APPELBAUM qui, en février 1938, pouvaient présenter 14 cas soignés uniquement par les sulfamides. Sur 14 cas, ils eurent 11 décès et 3 guérisons, soit une mortalité de 78 %, taux très élevé certainement mais qui montre tout de même une certaine amélioration sur le taux antérieur qui avoisinait 95 % ou 100 %. Peu de temps après, W.-A. ALLEN, S. MAYER et R. WILLIAMS, par le 1162 F seul, obtinrent 3 guérisons sur 3 méningites traitées.

En juin 1938, M. FINLAND, J.-W. BROWN et A. RAUH publient 10 cas traités, soit par la sulfamidothérapie seule, soit en association avec la sérothérapie anti-pneumococcique ou encore l'autosérothérapie; ils obtiennent 6 guérisons, sans que l'on puisse dire quelle est la méthode thérapeutique préférable. Les auteurs conseillent de traiter les méningites de la façon suivante :

— administration immédiate de fortes doses de sulfamides et maintien de ces doses;
— injection intra-veineuse de sérum anti-pneumococcique;
— injection intra-rachidienne du sérum sanguin du malade lui-même;
— ponctions lombaires fréquentes.

A. CUNNINGHAM, à la fin de 1938, publie un cas de guérison obtenu par le 693 et le 1162 F en association; J.-F. SADUSK fait part de 9 guérisons, signalant 2 morts; dans les cas mortels, l'hémoculture était positive. QUERY et DURHAM communiquent également un cas de guérison.

K. ROBERTON utilisant le 693 M.B., obtient également une guérison avec des doses peu élevées de sulfamide chez un gar-

çon de quatorze ans; G.-C. Reid et S.-G. Dyke ont un résultat favorable chez un enfant de sept ans, la prise initiale étant de 1 g, les prises suivantes de 0,50 g de 693 M.B. espacées de quatre heures.

Concluons cette récapitulation du début de l'application des sulfamides au traitement des méningites à pneumocoques dans les pays anglo-saxons, en faisant état de l'article de Hewell et Mitchell qui récapitulent tous les cas de guérisons de méningites à pneumocoques obtenus jusqu'en 1939, y compris les premiers cas français : 30 cas de guérisons ont été publiés : la statistique que fournissent ces auteurs ne donne malheureusement pas le pourcentage de guérisons et de décès, mais au début de leur article, ils signalent que jusqu'en 1927 la littérature médicale mondiale ne fournissait que 150 cas de guérisons de méningites à pneumocoques et 30 de 1927 à 1937.

Ainsi en un an de sulfamidothérapie, il a été publié autant de guérisons que pendant les dix années précédentes et le 1/6e du nombre total de guérisons connues jusqu'en 1937. Ceci permet aux auteurs de conclure :

> « Ce sont les trente derniers cas rapportés de guérisons de méningites à pneumocoques, y compris trois cas observés par nous, dans lesquels une partie du traitement consistait dans l'administration de sulfamide ou de ses dérivés. Il est raisonnable de conclure que les composés sulfamidés sont responsables de ces guérisons. »

En France, le premier cas de guérison d'une méningite à pneumocoques fut celui présenté par L. Tixier, M. Eck et Grossiard devant la Société de Pédiatrie le 15 mars 1938. Le malade, âgé de onze ans, ne fut traité que par la voie orale aux doses initiales de six comprimés de néococcyl par jour, doses qui furent abaissées progressivement par la suite :

> « Moins de quarante-huit heures après la mise en œuvre de la chimiothérapie, l'enfant était guéri. »
> « Les conditions du succès paraissent résider dans la précocité d'application du traitement, l'administration de doses suffisantes, 2 à 4 g de sulfamides *pro die*, et enfin la prolongation du traitement pendant une semaine après la guérison apparente. »

Telles étaient les conclusions pleines de promesses des auteurs, qui furent combattues par R. Martin :

« A propos de l'intéressante communication de TIXIER, je voudrais faire quelques réserves sur l'effet du sulfamide lorsqu'il s'agit de méningites à pneumocoques. Le 1162 F donne, en effet, des résultats beaucoup moins constants dans les méningites à pneumocoques que dans celles à streptocoques. Personnellement, je connais deux cas de méningites à pneumocoques traités par les sulfamides, dont un s'est terminé par la mort. »

C. HUBERT, en mai 1938, rapporte un cas de guérison d'une méningite à *Pneumococcus mucosus,* bien :

« qu'expérimentalement l'action des sulfamides est inconstante dans les affections pneumococciques ».

Il conseille d'instituer un traitement d'attaque brusqué, à doses relativement fortes, et de pratiquer des injections intra-rachidiennes :

« qui nous paraissent apporter à la médication *per os* un complément indispensable auquel nous attribuons une partie de nos résultats ».

Il ressort de ce qui vient d'être exposé, que les essais de la sulfamidothérapie dans les méningites à pneumocoques fournissaient déjà aux auteurs, à la fin de 1938, le sujet de nombreuses réserves quant aux résultats à en attendre, mais marquaient un progrès sur les thérapeutiques antérieures. C'est ce que confirme J. DEREUX, présentant une guérison à la Société Médicale des Hôpitaux au début de 1939 :

« La méningite à pneumocoques comportait jusqu'à présent un pronostic à peu près fatal. Pour notre part, nous n'avions jamais vu guérir de malades qui en fussent atteints, malgré l'emploi de sérum anti-pneumococcique intra-musculaire ou intra-rachidien, associé aux thérapeutiques habituelles anti-infectieuses. L'emploi de 1162 F en ingestion et en injection intra-rachidienne a amené chez un enfant de quatre ans une guérison complète. »

A la même date, MOULONGUET et J. LEMOYNE présentent à la Société de Laryngologie, une guérison qui est :

« le premier cas publié en France de méningite purulente à pneumocoques traité uniquement par la sulfapyridine et guérie ».

Le cas de R. BOLZINGER ne fut lui aussi traité que par les sulfamides. Puis les cas de guérisons sont publiés en plus grand

nombre; COULET, devant la Société de Laryngologie, mentionne une autre guérison obtenue par les seules sulfamides, mais n'en cite pas les auteurs; G. CAUSSADE, NIEMANN, THOMAS, KYRIACOPOULOS présentent une guérison en associant sulfapyridine et sérothérapie anti-pneumococcique, mais :

« l'association de la sérothérapie à la sulfapyridine ne paraît pas avoir augmenté de l'action de celle-ci, laquelle utilisée isolément lors de la rechute, en a eu raison aussi rapidement ».

M. DAMEZ et G. RATTIER, à Lyon, sauvent un malade en pratiquant des ponctions massives, des injections intra-rachidiennes de soluseptazine, et en administrant du dagénan à hautes doses *per os :*

« Il nous a paru que l'injection intra-rachidienne de soluseptazine avec soustraction de liquide avait été le facteur le plus important de la guérison. Tous les auteurs reconnaissent la nécessité de ce traitement local. »

Enfin citons encore, en 1939, l'observation de A. GERMAIN et G. GAUTRON qui guérirent un malade en combinant injections intra-rachidiennes et voie buccale, obtenant dans le liquide céphalo-rachidien une concentration de 3 à 9 mg pour 100 cm^3 de liquide :

« Au total, nous croyons pouvoir conclure que pour obtenir la guérison d'une méningite à pneumocoques, il faut très précocement attaquer le microbe par des doses d'emblée massives de 1162 F. qui doivent lui arriver à la fois par la voie sanguine et par la voie rachidienne. »

Voici les principaux succès publiés pendant l'année 1939 en France. Peu de cas d'insuccès le sont par contre. Notons les cas de R. MARTIN dont nous avons parlé, celui de Mme BERTRAND-FONTAINE et J. SCHNEIDER qui, malgré un taux de sulfamidorachie avoisinant 18 mg pour 100 cm^3, ne sont jamais parvenus à stériliser complètement le liquide. La méningite devait entraîner la mort après sept semaines d'évolution. R.-A. MARQUÉZY, discutant l'observation précédente, après avoir rapidement rapporté les cas heureux, précise :

« A côté des observations heureuses, il est des échecs. C'est ainsi que j'ai eu récemment l'occasion d'observer deux cas de méningites à pneumocoques qui, toutes deux, malgré la sulfamidothé-

rapie précocement employée, se sont terminées par la mort ... De toute façon, la carence antérieure de la thérapeutique devant une maladie aussi redoutable que la méningite à pneumocoques doit nous inciter, malgré les échecs, à poursuivre l'étude de la sulfamidothérapie et à essayer d'en mieux préciser la technique. »

En 1940, retiennent l'attention les guérisons de DENOYELLE, de LAUNAY, J. PASSA, P. TÉMINE, de M. CHIRAY, H. MASCHAS et A. ROUAULT DE LA VIGNE qui n'utilisèrent pas la voie intra-rachidienne.

« Nous ne pouvons tirer aucune conclusion définitive de ces deux observations. Elles ne constituent qu'un apport à la notion nouvelle que la voie intra-trachidienne dans la thérapeutique des sulfamides n'est pas indispensable pour obtenir la guérison des méningites à pneumocoques graves, même si ele traitement est tardif. »

Et les échecs de P. NOBÉCOURT, de Et. MAY, E. PRUNET, A. DELAUNAY et GÉNÉVRIER :

« Un fait clinique nous paraît certain : c'est qu'il est difficile d'obtenir des concentrations rachidiennes élevées avec le 693 donné par voie buccale ; le chiffre maximum que nous avons constaté a été de 6 mg et pour cela il a fallu donner pendant quatre jours consécutifs la dose considérable de 8 g de 693. »

Dans la *Gazette Médicale des Hôpitaux*, en mai 1941, G. HURIEZ et PARIS peuvent recueillir dans la littérature 140 cas de méningites à pneumocoques traités par les sulfamides. Les guérisons sont au nombre de 81. Le taux de mortalité est donc de 42,15 %. Les auteurs soulignent que le taux de mortalité est plus élevé en Amérique, où il atteint 62 %, qu'en France où pour eux il ne serait que de 40 %. L'emploi du 693 M.B. a marqué un réel progrès sur le 1162 F, la mortalité calculée sur 97 cas est de 55,2 % pour les cas traités par le 1162 F et seulement de 43,6 % pour ceux auxquels il fut administré du 693.

La concentration de sulfamides qu'il serait bon d'atteindre dans le liquide céphalo-rachidien, est de 8 à 12 mg pour 100 cm^3 de liquide. Nous verrons plus loin que, pour certains auteurs, ces statistiques sont un peu trop optimistes.

En 1942 et 1943, de nouveaux cas de guérisons sont publiés : RICHARD, L. RÉVOL et M. PICARD, BERNHEIM, JEUNE et MONNET, ANDRÉ et BLEIN, M. LOEPER, CHASSAGNE et BLANC qui tous pré-

conisent le 693 et, la plupart, des injections intra-rachidiennes de 1162 F.

R. Martin et B. Sureau, dans le *Paris Médical* en 1943, font une nouvelle mise au point des résultats de la thérapeutique par les sulfamides classiques, à l'occasion d'une guérison obtenue par l'adiazine, après échec des traitements par le 693 et le 1162 F. Les auteurs considèrent que les statistiques de C. Huriez et Paris sont trop optimistes. Ils traitent 12 cas de méningites à pneumocoques et n'obtinrent que 4 guérisons, soit une mortalité de 66,6 %; nous sommes, en effet, loin du taux de mortalité attribué par C. Huriez et Paris aux méningites à pneumocoques traitées en France : 40 %. Pour M. Loeper :

> « La méningite cérébro-spinale à pneumocoques garde encore, malgré la thérapeutique sulfamidée. une réelle gravité puisque ce traitement échoue dans environ la moitié des cas. »

Le 10 octobre 1943, devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, R. Martin, B. Sureau, Mlle N. Bourcart et Babouot présentent une méningite à pneumocoques ayant résisté aux traitements sulfamidés classiques par le 1162 F, le thiazomide et le 693. Ils obtinrent la guérison par l'administration de l'adiazine. Il semble que ce soit le premier cas de guérison d'une méningite guérie par l'adiazine qui ait été publié en France. Son absorption étant lente, les auteurs conseillent de lui associer au début du traitement l'administration de 1162 F d'absorption plus rapide.

Si cette thérapeutique par l'adiazine ne fut appliquée en France qu'en 1943, par suite de la guerre, il n'en fut pas de même aux Etats-Unis où, dès 1940, l'action de ce sulfamide sur le pneumocoque fut étudiée en particulier par K. Feinstone et ses collaborateurs. Alors que l'administration de 1162 F ne permettait qu'à 32,3 % des animaux inoculés avec du pneumocoque de survivre après cinq jours, le 693 et le sulfathiazol à 60 %, l'adiazine assurait la survie de 82,85 % des animaux. Bien que légèrement supérieure à celle des autres sulfamides, l'efficacité de l'adiazine dans les méningites à pneumocoques ne fut pas très nette et les résultats furent décevants. Abasa, dans la littérature américaine, a relevé 13 cas de méningites à pneumocoques traitées par l'adiazine. Il y eut 10 décès, soit une mortalité de 76,9 % (cas de Winters et Janney, de Finland, Peterson et Godwin).

Aux Etats-Unis, un dérivé de la sulfadiazine, la sulfamérazine, fut utilisée, mais il ne donna pas de meilleurs résultats dans les méningites à pneumocoques.

Sur 14 cas traités par ce produit, il y eut 12 échecs, soit une mortalité de 85 % (cas de D.-G. ANDERSON, Ch. OLLIVER et Ch. KEEFER; de FLIPPIN, GEFTER, DOMM; de P. HAGEMANN, C. HARFORD, S. SABIN, R. ARHES, tous cités par ABAZA).

Une statistique plus importante nous est fournie par SWEET, DIMOFF, STANLEY, DOWLING et LEPPER qui, en 1945, traitant 40 méningites à pneumocoques par la sulfadiazine et surtout la sulfamérazine, en associant dans les 2/3 des cas le sérum antipneumococcique, n'eurent que 3 guérisons. Un enfant âgé de moins de dix ans fut sauvé sur 6 cas traités; et 2 malades âgés de plus de quarante ans sur 26 cas traités. Aucun malade ne fut sauvé, âgé de dix à quarante ans. Le taux de la mortalité moyen obtenu par ces auteurs fut donc de 92,5 %.

En France, L. DE GENNES, MAHOUDEAU-CHARTRAIN, BASSET présentèrent un cas de guérison obtenu par l'adiazine après une rechute et semblent plus optimistes que les auteurs américains :

> « Les méningites à pneumocoques considérées à juste titre comme les plus fatales des méningites aiguës, ont un peu démenti ce renom depuis l'usage des sulfamides et surtout depuis la découverte de la méthyldiazine (2632 R.P.). Plusieurs observations ont consacré des succès dus à ce dernier né des corps sulfamidés. Le succès de celle-ci ne semble pas lié à un pouvoir électivement microbicide, mais à la très grande tolérance de l'organisme vis-à-vis d'elle, à son élimination plus lente et surtout aux très hautes concentrations que l'on peut obtenir et maintenir dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. »

Il semble que, malgré ces hautes concentrations de sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien, concentration dont le taux peut avoisiner 65 mg pour 100 cm^3 de liquide, le pronostic général des méningites à pneumocoques soit toujours grave et que le taux de mortalité varie de 70 à 80 %.

Nous conclurons cet exposé de l'application de la sulfamidothérapie aux méningites à pneumocoques en transcrivant ce que dit à ce sujet P. HARVIER dans « Sulfamidothérapie » :

> « Là encore, la sulfamidothérapie est très active quel que soit le type de pneumocoques en cause, à telle enseigne que la mortalité de cette méningite est tombée de 98 à 80 %. Sans doute la gué-

rison peut être aussi spectaculaire que dans les méningites à méningocoques, mais il s'en faut cependant que les résultats soient toujours aussi brillants ; il est en effet des formes foudroyantes qui sont au-dessus de toute ressource ; des formes avec septicémie, dont le pronostic est toujours très grave ; des formes prolongées ou à rechutes mortelles après plusieurs semaines, malgré les sulfamides. En tous les cas, les principes du traitement restent les mêmes : frapper en utilisant le dagénan, plus rapidement et plus énergiquement encore si possible que pour le streptocoque et le méningocoque. Les auteurs américains recommandent la perfusion intra-veineuse de sulfamides à raison de 0,10 g de dagénan par kg de poids. »

MENINGITES A BACILLE DE PFEIFFER

Nous avions intentionnellement laissé de côté dans le chapitre relatif à la sérothérapie, l'étude du traitement de la méningite due au bacille de PFEIFFER, pour le reporter ici, car ce n'est réellement que depuis l'avènement de la sulfamidothérapie que le pronostic de cette méningite soit relativement meilleur.

Si, en France, la sérothérapie spécifique de cette maladie ne semble guère avoir été prise en considération et que l'amélioration du pronostic y soit due à la sulfamidothérapie, il n'en est pas de même aux Etats-Unis où les auteurs attribuent une grande efficacité à la sérothérapie. Certaines statistiques, nous le verrons, sont assez troublantes, et on peut se demander quand on a compulsé la littérature, si la sérothérapie ne joue aucun rôle thérapeutique et ne doit être considérée que comme un moyen adjuvant, ou si elle joue un rôle primordial, ce qui ressort des statistiques américaines.

Avant l'application de la thérapeutique sulfamidée, les auteurs américains utilisaient le sérum de D. FOTHERGILL obtenu, comme le sérum anti-méningococcique, par la préparation de chevaux. Le mode d'utilisation était le même, et pour D. FOTHERGILL aurait abaissé la mortalité de 98 % à 85 %. En 1937, cet auteur publie en effet une statistique portant sur 201 cas, dont 85 % âgés de deux mois à trois ans, et dont 70 % des cas présentaient une hémoculture positive. 180 malades moururent; le taux de mortalité s'établissait donc à 84,6 %.

Par contre, la même année, WATSON-WILLIAMS prétend que :

« le traitement par des injections intra-rachidiennes de sérum n'a pas modifié le taux de mortalité »,

et guérit un malade âgé de soixante ans par l'injection intraveineuse d'argent colloïdal et des ponctions lombaires répétées.

Critiquée, la sérothérapie par le sérum de cheval fut remplacée par l'utilisation du sérum de lapin d'ALEXANDER, mis au point en 1939; malheureusement, il ne peut être établi de statistique sur l'emploi de ce nouveau sérum, car très rares furent les cas où il fut utilisé isolément. Il semble néanmoins, nous le verrons, que son association avec les sulfamides donna de meilleurs résultats que la conjugaison du sérum de cheval et des sulfamides.

W. SAKO, STEWART et FLEET, en 1944, estiment que l'emploi du sérum est indispensable pour les très jeunes nourrissons. SILVERTHONE, en 1945, considère au contraire que :

« Dans nos statistiques, il n'est pas évident que l'association sérum de lapin et sulfamides soit supérieure à l'administration isolée des sulfamides. »

H.-V. SMITH, WILSON et HOBES, en 1946, publient 28 cas de méningites à PFEIFFER, qu'ils traitèrent tous, sauf un, par l'association sérum-sulfamides.

La sérothérapie spécifique, dans les méningites à bacille de PFEIFFER, isolée s'est révélée dépourvue d'efficacité et les résultats appréciables qu'elle a pu donner ont toujours été obtenus lorsqu'elle était associée aux sulfamides.

Nous ne nous attarderons donc pas plus longuement à ce mode de traitement, toutes les observations et statistiques américaines nous obligeant à y revenir à chaque occasion.

Expérimentalement, P.-H. LONG et E.-A. BLISS s'attachèrent, les premiers, à démontrer que le bacille de PFEIFFER était relativement sensible au sulfamide, puisqu'à leur avis son développement était arrêté par une solution ayant une concentration en sulfamide de 1 p. 5.000. En France, R. MARTIN, avec Mlle N. BOURCART, émettent un avis différent, fait rapporté dans la thèse de Mlle ROUX-MORIN. En effet, ayant fait les mêmes recherches que les auteurs américains, les auteurs français travaillant soit sur des germes isolés de méningitiques, soit sur des germes de col-

lection, démontrèrent que le bacille de PFEIFFER pousse encore à une concentration en sulfamides de 1 p. 1.000 :

> « Quel que soit le milieu employé, les bacilles de PFEIFFER, aussi bien le germe de notre malade que celui de la collection, poussaient encore à une concentration en sulfamides à 1 p. 1.000, tandis que dans les mêmes milieux, le méningocoque choisi de sensibilité courante à la sulfamidothérapie, ne poussait plus à une concentration de 1 p. 20.000. »

Il semble bien en réalité que le bacille de PFEIFFER ne soit pas très sensible aux sulfamides, en tous cas il l'est beaucoup moins que le méningocoque. Les auteurs ne pouvaient donc pas s'attendre à obtenir des résultats aussi éclatants que ceux qu'ils eurent dans les méningites à streptocoques et à méningocoques. Nous allons rapidement passer en revue les principaux résultats cliniques.

Le premier cas publié fut celui de MAC CARRIE en 1937. Il s'agissait d'un enfant de vingt-deux mois. Malgré une sulfamidothérapie intensive par le 1162 F, l'enfant ne survécut pas. Il en est de même du cas de J. BASMANN et A.-M. PERLEY chez une fillette de un an, à laquelle le sulfamide fut administré par voie sous-cutanée et intra-rachidienne. JONES, en octobre 1937, rapporte la guérison d'un enfant de deux ans et dix mois. Ce cas est le premier auquel l'auteur ait administré des sulfamides, c'est également la première guérison qu'il ait obtenue depuis quinze ans, 6 cas ayant été suivis.

TEGGART, en 1938, publie l'observation d'un homme de soixante ans, traité sans amélioration pendant quatre jours par des ponctions lombaires répétées et guéri par l'administration de soluseptazine à raison de 3 g toutes les huit heures pendant sept jours. YOUNG et MOORE ont traité avec succès une méningite, mais R. MARTIN estime que cette observation n'est guère concluante.

En 1939, quelques autres cas de guérisons sont enregistrés; ce sont ceux de T.-R. HAMILTON et T.-C. NEEF (deux ans), de ROBERTS (six ans) obtenus par le 693, de ROCHE et J. CAUGHEY (deux ans, dix-sept mois et douze ans), traités par l'injection sous-cutanée et intra-musculaire de 693 et les transfusions sanguines, sans injection intra-rachidienne :

« Nous pensons que pendant l'administration de 693, toute soustraction de liquide doit être rapidement suivie d'injection de sérum frais contenant une même concentration de 693. Même si l'administration de 693 est suspendue, la ponction lombaire doit être réduite au strict minimum nécessaire au diagnostic. »

Les auteurs craignent en effet que la répétition des ponctions lombaires ne favorise un cloisonnement et une diminution de la concentration en sulfamides.

Des cas de guérisons sont donc publiés, mais ils ne sont pas très nombreux et l'efficacité des sulfamides ne semble pas très importante. Cependant, pour certains auteurs, la sulfamidothérapie aurait totalement changé le pronostic de cette méningite. C.-H. Gernez et H. Huriez écrivent en 1940, dans la *Presse Médicale* :

« La sulfamidothérapie est venue depuis transformer totalement le pronostic de cette affection ... On commence donc, malgré la rareté relative des méningites à Pfeiffer, à réunir un faisceau de preuves cliniques suffisant de l'efficacité des sulfamides dans le traitement de cette affection. »

Les auteurs réunissent 20 observations de méningites à bacille de Pfeiffer traitées par les sulfamides et publient un de leurs cas, un homme de trente-sept ans :

« Depuis 1937, vingt cas de méningites à *Haemophilus influenzae* traités par les sulfamides ont été publiés dans la littérature médicale ; si l'on y joint notre observation, le pourcentage des guérisons atteint 85 %. »

En 1941, R. Martin, R. Roux et Mlle M. Boucart s'élèvent contre cet optimisme :

« Peut-on admettre que la mortalité de cette méningite qui oscillait, avant l'ère des sulfamides, entre 92 et 96 % et qui, chez le nourrisson, dépassait 98 %, soit tombée dans son ensemble à 15 %, comme le pensent Gernez et Huriez, et comme l'ont écrit depuis plusieurs auteurs. Disons dès maintenant que nous ne le croyons pas. »

L'auteur publie 2 cas, tous les deux suivis de décès, et rassemble dans la littérature 14 observations chez des enfants de moins de deux ans; il n'y a que 2 guérisons (taux de mortalité 85,7 %). Chez les enfants de deux à sept ans, le taux de mortalité calculé sur 12 cas est de 41,66 %.

Enfin, pour les adultes, les auteurs n'ont pu recueillir que deux observations, deux guérisons :

> « De cette étude, il ressort très nettement que les méningites à PFEIFFER, surtout fréquentes pendant les deux premières années, restent à cet âge, malgré la sulfamidothérapie, une méningite extrêmement grave, donnant une mortalité globale de 86 % ... Chez l'enfant plus grand et chez l'adulte, la sulfamidothérapie a amélioré grandement le pronostic des méningites à PFEIFFER, la mortalité chez les enfants étant tombée, d'après les douze cas que nous avons retrouvés dans la littérature, à 41,66 % ... Le sulfamide, vis-à-vis du bacille de PFEIFFER, semble donc à sa limite d'action et il ne faut pas s'attendre dans cette variété de méningite à des résultats rapides indiscutables. »

A la même séance de la Société de Pédiatrie, le 18 décembre 1941, CLÉMENT communique 2 guérisons et CATHALA rapporte 7 cas suivis de 2 guérisons. G. PAISSEAU a obtenu 2 guérisons, dans l'une d'elles il n'eut pas recours à la sulfamidothérapie. Enfin, R.-A. MARQUÉZY note un échec.

En 1942, P. MAURIAC a un échec. Mlle ROUX-MORIN, dans sa thèse, récapitule les cas parus dans la littérature : 17 cas chez des enfants de moins de deux ans, 2 guérisons (mortalité 88,23 %) :

> « Des observations que nous avons relevées dans la littérature, il semble ressortir que les résultats sont décevants chez les nourrissons ... Faisant le plus souvent une forme suraiguë, le nourrisson meurt en quelques jours ; bien rares sont les cas où on voit l'évolution de la maladie se faire en plusieurs semaines et où la sulfamidothérapie pourrait enrayer l'évolution fatale ; encore faut-il dans ces cas l'administrer à des doses thérapeutiques tellement élevées que l'on côtoie constamment les doses toxiques. »

MOIR et DAVIES traitent 4 cas, 2 guérisons. Ce dernier auteur insiste lui aussi sur l'importance de ne pratiquer que les ponctions lombaires utiles au diagnostic.

L'utilisation des diazines semble avoir amélioré le pronostic, resté sombre malgré le traitement, soit par le 1162 F, soit par le 693.

En 1943, W. HALL et W. SPINK traitent 2 malades avec succès. Au mois de décembre de la même année, ALEXANDER, HATTIE et LEIDY mettent en évidence la supériorité des diazines sur le 693 d'une part, dont il faut des doses cinquante fois plus élevées, et

le 1162 F d'autre part, qu'ils jugent le moins efficace. Ils préconisent l'association aux diazines de sérum de lapin. Pris séparément, les diazines et le sérum sont incapables de protéger les souris contre l'injection d'un million de doses mortelles. Seule l'association des deux modes thérapeutiques permet d'obtenir ce résultat.

En 1944, pour P. Boisvert, M. Fonsek et M. Grossmann qui rapportent 3 cas de guérisons chez des nourrissons de quatorze, dix-huit et vingt mois, grâce à la méthode d'Alexander, l'association est indispensable :

> « Avant l'utilisation du sérum d'Alexander, notre taux de mortalité dans les méningites à bacille de Pfeiffer était de 100 % (onze cas — onze décès) et il n'est plus que de 15 % (vingt-quatre cas — quatre décès) après la mise en œuvre de l'association sérum-sulfamides. »

Ces auteurs ne pratiquent plus d'injections intra-rachidiennes. Lamm et Schulman traitent 15 cas : 9 guérisons (mortalité 40 %).

Knouff, Mitchell et Hamilton, dont les cas sont rapportés par M. Gordon, Voodcock et Zinnemann, ont traité 63 méningites : 19 cas ne furent soumis qu'à un traitement symptomatique, tous sont décédés; 19 autres cas reçurent du sérum de cheval, aucune guérison; 13 cas furent traités par le 1162 F : une guérison et 12 par les diazines : 9 guérisons.

W. Sako, Stewart et Fleet obtinrent 16 guérisons en traitant 23 cas par l'association sérum-diazine. 6 décès eurent lieu chez des enfants de moins de huit mois, groupe qui ne comprend qu'une seule guérison.

En 1945, N. Silverthone publie une statistique basée sur 166 cas traités de 1919 à 1944. Il ressort de cette étude que la mortalité est tombée de 98 % à 78 % par la sérothérapie, à 50 % par les derniers traitements, qu'il y ait eu ou non association de sérum de lapin et de diazine. L'emploi conjugué des deux thérapeutiques sauva 8 malades sur 16, les diazines seules 5 malades sur 10 :

> « D'après nos statistiques, il n'est pas démontré que l'association sérum de lapin-sulfamides soit supérieure à l'administration de sulfamides seuls. »

Et il poursuit :

« Nous croyons que l'administration de fortes doses de sulfamides (injection intra-veineuse initiale de sulfapyridine, suivie de prises orales de sulfadiazine) nous donna le taux de mortalité le plus bas. »

En 1945, dans le « Nourrisson », G. Mouriquand, R. Sohier, M. Dauvergne et J. Martin-Neal publient 8 observations de méningites à Pfeiffer survenues toutes, sauf une, chez des enfants de quatre mois et demi à dix-neuf mois; une observation se rapporte à un enfant de deux ans. Tous furent traités par les sulfamides, il n'y eut aucune guérison. Dans la moitié des cas, l'issue fatale ne fut que retardée et les auteurs estiment que dans la littérature :

« on obtient un pourcentage d'échecs de 90 % ».

Nous terminerons l'étude de l'application des sulfamides au traitement des méningites à bacille de Pfeiffer en confrontant deux études assez importantes, l'une américaine, l'autre australienne, et l'avis d'un auteur français.

En février 1946, H.V. Smith, Wilson et Hodes publièrent 28 cas personnels, les résultats thérapeutiques furent les suivants : 2 décès, 2 séquelles mentales, soit un taux de mortalité moyen de 7,1 %; 15 cas furent traités par l'association 1162 F et sérum de lapin, 1 décès; 8 cas par le sérum et la sulfapyrazine : aucun décès; 5 par la sulfamidothérapie seule, 1 décès. Tous les cas étaient âgés de moins de six ans, 12 de moins de un an, les deux décès font partie de ces derniers malades.

Si nous nous arrêtions à cette statistique, nous pourrions penser que la méningite à Pfeiffer a un bon pronostic, même chez le très jeune enfant. Mais la même année, quelques mois plus tard, E. North, H. Wilson et G. Anderson signalant que le taux de mortalité parmi 150 enfants n'ayant été traités ni par les sulfamides, ni par le sérum de lapin, était de 98,8 %, traitent 150 autres enfants par la seule sulfamidothérapie : 32 d'entre eux guérirent (taux de mortalité : 78 %). Un troisième groupe fut traité par le sérum d'Alexander et par les sulfamides : 81 enfants faisaient partie de ce groupe, 46 guérirent, taux de mortalité 43,8 %. Cette statistique est déjà moins brillante que celle de Smith.

Enfin rappelons l'avis de G. MOURIQUAND : taux de mortalité 90 % ; et pour terminer citons l'opinion de M. CONTE, émise dans le *Bulletin Médical* en mai 1946 :

> « Ces méningites sont les plus graves des méningites à liquide trouble, car le traitement sulfamidé est peu efficace, sauf parfois chez le grand enfant. »

En résumé, au début de l'année 1947, les opinions des auteurs concernant le rôle thérapeutique des sulfamides dans les méningites à Pfeiffer divergent assez. Il semble néanmoins que l'on puisse conclure cette étude, en considérant que le pronostic de cette méningite est légèrement moins grave par suite du traitement sulfamidé chez les enfants en bas-âge, qu'il est nettement amélioré chez les enfants plus grands et les adultes. Avant de conclure définitivement, il faut attendre des statistiques plus importantes.

AUTRES MENINGITES

Nous avons passé en revue les quatre principales méningites, nous terminerons le chapitre de la sulfamidothérapie en étudiant les autres types de méningites.

Malgré l'heureuse influence qu'eut la sulfamidothérapie dans de très rares cas de méningites à staphylocoques, dont ceux de DIETEL et KAISER, FITCH aux Etats-Unis, P. NOUAL en France, nous ne nous y arrêterons pas.

La méningite à colibacille est assez fréquente chez les enfants de quelques mois, suivant l'avis de P. BAIARD et L. CHARTRUSSE, de DUCASSE dans sa thèse, qui font, de leurs travaux respectifs, une intéressante étude de cette méningite. L'infection par voie d'entrée ombilicale, lors de l'accouchement, l'infection otogène ensuite, sont les deux principales pathogénies invoquées. Rares sont les cas de méningites colibacillaires publiés chez l'adulte. Avant la sulfamidothérapie, le pronostic était très grave (35 cas relevés par DUCASSE dans sa thèse, 2 guérisons). Des essais, mais les faits publiés sont très rares, ont été faits pour leur appliquer la sulfamidothérapie. Une guérison est publiée par CLIMESCO, Mlle DUVOLON dans sa thèse en rapporte un second (Dagénan).

Le sulfathiazol donna une guérison que SCHWARTZ signale dans sa thèse.

Par contre, P. BALARD et L. CHARTRUSSE ne purent sauver leur malade :

> « Il est possible que cette arme merveilleuse que sont les sulfamides, bien que leur action soit inconstante sur le colibacille et associés au sérum de Vincent, arrive à améliorer le pronostic très sombre de la méningite colibacillaire du nouveau-né. »

En février 1946, M. LAMY, Mlle JAMMET et P.-Y. PALEY, rapportent un autre échec des sulfamides.

Les cas de méningites colibacillaires traitées par les sulfamides sont encore trop peu nombreux pour que l'on puisse établir une statistique ayant quelque valeur.

La méningite à pneumo-bacille de Friedländer comporte, elle aussi, un pronostic particulièrement sévère. Quels sont les résultats obtenus par la sulfamidothérapie ? En janvier 1941, G CAUTORNE, à la *Société de Médecine Infantile de Bordeaux* fait part d'une guérison.

En 1943, SESLER et SCHMITT étudiant les diazines prouvent que la sulfadiazine est efficace contre le pneumo-bacille de Friedländer. Alors que la dose quotidienne de 20 mg de 1162 F, de 693 ou de sulfathiazol ne protège pratiquement aucune souris contre ce germe, 73,66 % des animaux sont sauvés par la sulfadiazine. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de cas nous permettant en clinique de justifier cette action.

La sulfamidothérapie est également utilisée dans les méningites à entérocoque, mais sans résultats. M. FELD, Y. BARRE et SUREAU, dans un cas présenté à la *Société Médicale des Hôpitaux* le 10 novembre 1944, GIROIRE, BOQUIN et CHARBONNEL-MONTEL à la même date ont dû avoir recours à la pénicilline pour guérir leurs malades.

Signalons enfin, les guérisons obtenues par J. DECOURT, J. SOULARD et J. CHATEAU dans un cas de méningite à bacille pyocyanique, l'échec de MEYER-ROHN dans une méningite à entéridis GARTNER, les guérisons de F. CHEVREL, Mme CHEVREL-BODIN, et Mlle DUBOIS dans deux méningites à pseudo-méningocoques; et celle de M. MOUQUIN, A. PLICHET et J. BEUVIER dans une méningite causée par le *Proteus vulgaris* :

« Il est à peine besoin d'insister sur la gravité habituelle des infections à *Proteus vulgaris*. L'application de la thérapeutique par les sulfamides semble devoir en changer le pronostic ... Basmann et Perley (*J. of Pediatrics*, août 1937) ont rapporté l'observation d'une méningite otogène à *Proteus vulgaris* guérie par les sulfamides. C'est d'ailleurs le seul cas que nous avons pu trouver au cours des recherches bibliographiques que nous avons faites. »

CONCLUSIONS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Nous voici arrivés à la fin d'un des chapitres les plus importants, relatant une ère merveilleuse de la thérapeutique des méningites purulentes. Grâce aux travaux initiaux de Domack, mais surtout à ceux de J. et Mme Tréfouel, F. Nitti et Bovet qui, partant du Rubiazol, mirent au point un sulfamide très efficace et peu toxique, les médecins purent combattre l'atteinte méningée avec une grande efficacité. Certes la victoire fut surtout obtenue dans le domaine des méningites à méningocoques et à streptocoques, mais des résultats appréciables furent enregistrés dans la thérapeutique des méningites à pneumocoques. Quelle est au juste la part qui revient aux sulfamides dans les statistiques américaines du traitement des méningites dues au bacille de Pfeiffer ? Il est difficile de le préciser, mais il est un point qui est certainement acquis : la sulfamidothérapie est arrivée à abaisser fortement le taux de mortalité des méningites à méningocoques et à streptocoques; à améliorer le pronostic des méningites à pneumocoques; et enfin à permettre pour certains auteurs, d'obtenir de bons résultats dans le traitement des méningites à Pfeiffer. Par contre, les résultats sont peu satisfaisants dans les méningites à colibacilles, staphylocoques et pneumobacilles de Friedländer, et on ne sait pas exactement quelle est l'efficacité de la sulfamidothérapie dans les méningites rares.

LA PENICILLINE

Nous avons étudié dans les chapitres précédents les différentes méthodes thérapeutiques utilisées pour combattre la méningite, avant l'apparition de la mycothérapie : la sérothérapie qui donna des résultats dont la valeur a été discutée, mais qui sont incontestables dans les méningites à méningocoques, et pour les auteurs américains dans les méningites à Pfeiffer, en association avec les sulfamides; les moyens adjuvants qui améliorèrent peu, et pour certains seulement, le pronostic de toutes les méningites; enfin la sulfamidothérapie qui fut le traitement héroïque des méningites à streptocoques et à méningocoques et permit d'abaisser fortement le taux de mortalité des méningites à pneumocoques et eut quelques effets dans les méningites à Pfeiffer.

Nous allons maintenant étudier la dernière thérapeutique mise en œuvre : la pénicillinothérapie et en tirer les conclusions en ce qui concerne les méningites. Ce chapitre comprendra d'abord une partie consacrée aux origines de la pénicilline et une autre dans laquelle nous exposerons les applications cliniques qui en ont été faites et les résultats obtenus.

GENERALITES

La pénicilline fut étudiée par l'auteur anglais A. Fleming en 1929, mais si ce sont ses travaux et ensuite ceux de l'équipe d'Oxford (H.-W. Florey, E.-P. Abraham, E. Chain, N.-G. Haetley) qui permirent l'application clinique dans la lutte anti-infectieuse, du phénomène de l'antagonisme microbien, ils ne

furent pas les premiers à avoir étudié ce phénomène. Ceci ressort nettement des études de G. RAMON et R. RICHOU, dans le *Progrès Médical*, de R. TURPIN et P. CHASSAGNE, d'ABAZA.

Dès 1877, PASTEUR et JOUBERT, à l'Académie des Sciences, décrivent ce phénomène :

> « Un liquide envahi par un ferment organisé ou par un être aérobie permet difficilement la multiplication d'un autre germe inférieur ; alors même que ce liquide considéré dans son état de pureté est propre à la nutrition de ce dernier. »

Et soixante-quatre ans avant l'application clinique de cette constatation, ils n'hésitaient pas à écrire :

> « Tous ces faits autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique. »

Dix ans plus tard, LOEW et EMMERICH étudient la protection que confère au lapin, le streptocoque de l'érysipèle, s'opposant chez cet animal au développement de la bactéridie charbonneuse, permettant même d'en enrayer les effets lorsque la maladie est déclarée.

En 1889 et 1890, divers auteurs s'attachèrent à mettre en évidence l'antagonisme du bacille pyocyanique envers la bactéridie charbonneuse. Ce sont BOUCHARD, DE FREUDENREICH, GUIGNARD et CHARRIN, WOODHEAD et CARTWRIGHT-WOOD. Pour CHARRIN le bacille pyocyanique secrète des substances nuisibles pour la bactéridie charbonneuse et épuise le milieu nutritif, la bactéridie charbonneuse se développera donc plus difficilement et l'organisme dans ce cas encore, est le principal artisan de la lutte anti-infectieuse : la phagocytose s'attaquera plus facilement à ce germe dont la multiplication est entravée.

En 1890, à l'Institut Pasteur, BLAGOVESTCHINSKY nota que :

> « L'inoculation simultanée dans l'œil du lapin des bacilles pyocyaniques et des bactéridies s'opposent dans la majorité des cas au développement de ces dernières, sans toutefois rendre les animaux, à quelques très rares exceptions près, réfractaires à une infection charbonneuse ultérieure. »

En 1897, l'attention est attirée pour la première fois sur l'antagonisme existant entre des moisissures du genre *Penicillium* et certains microbes. Ceci ressort des travaux que DUCHESNE exposa

dans sa thèse. Pour ne rester que dans le domaine des moisissures, citons les travaux de VAUDREMER sur l'*Aspergillus fumigatus,* de RAPPIN sur le *Penicillium glaucum,* moisissures qui entraîneraient une diminution de la virulence du bacille tuberculeux, de LIESKE en Allemagne, de A. GRATIA et S. DATH en France sur le *Pénicillium glaucum.* Ces auteurs mettent en évidence le pouvoir lytique de cette moisissure envers le bacille pyocyanique et la bactéridie charbonneuse.

G. RAMON cite cette phrase de A. GRATIA, montrant que des colonies de ce streptothrix agissant sur des suspensions de staphylocoques

> « produisent une clarification complète du milieu ne se localisant pas seulement au niveau de la moisissure mais débordant franchement le pourtour de celle-ci ».

Et G. RAMON note :

> « C'est à peu près dans les mêmes termes, employés par GRATIA, que, quelques années après lui, FLEMING décrit l'action antibiotique d'un autre pénicillium, le *P. notatum* vis-à-vis du staphylocoque. »

En 1929, en effet, A. FLEMING rapporte que :

> « En travaillant sur des cultures de staphylocoques, un certain nombre de boîtes étaient laissées de côté et examinées de temps à autre. Pendant les examens, ces boîtes étaient nécessairement exposées à l'air et elles furent contaminées par différents microorganismes. On nota qu'autour d'une importante colonie de cette moisissure contaminatrice, les colonies de staphylocoques devenaient transparentes et se lysaient. »

Telles sont les premières observations, d'où naquit la pénicillinothérapie. A. FLEMING n'identifia pas exactement cette moisissure du genre *Penicillium,* mais expérimenta son pouvoir lytique envers d'autres microbes et c'est ainsi que dès 1929, il affirmait ce pouvoir envers, en tout premier lieu, le staphylocoque, puis le streptocoque pyogène, le pneumocoque, le méningocoque, le gonocoque et d'une façon variable le streptocoque viridans. Par contre, cette moisissure était inactive, dans le domaine qui nous concerne, contre le colibacille, le bacille pyocyanique, le Proteus, l'entérocoque, le bacille de Friedländer et tout particulièrement le bacille de Pfeiffer. Nous verrons plus loin, que

ces constatations ne se sont pas par la suite montrées toutes exactes, en particulier pour le bacille de Pfeiffer.

A. FLEMING dénomma *Pénicilline,* l'extrait de cette moisissure, qui fut identifiée comme *Penicillium notatum* par WESTERDIJIK et par THOM, champignon décrit par WESTLING en 1911.

En 1929, A. FLEMING le dit lui-même :

> « La position était la suivante : une moisissure, un pénicillium, produisait en culture une remarquable substance anti-bactérienne (pénicilline). Celle-ci agissait contre plusieurs des microbes habituellement pathogènes pour l'homme. La puissance d'un extrait de culture de cette moisissure était telle qu'il pouvait être dilué au 1/1.000e avant qu'il ne perde son pouvoir bactériostatique contre les staphylocoques. C'est environ trois fois la dilution à laquelle le phénol cesse d'être bactériostatique. Contrairement aux plus anciens antiseptiques, la pénicilline semblait ne pas être toxique pour les leucocytes, mais elle était instable et facilement détruite. »

Il n'y eut aucun travail particulier fait sur la pénicilline jusqu'à ce que, en 1940, H.-W. FLOREY et E. CHAIN décident de se consacrer à l'étude systématique des substances antibiotiques. Ils préparent une pénicilline très concentrée, purifiée et déssechée; cette dernière opération rendant la pénicilline plus stable. L'équipe d'Oxford, dont nous avons cité les noms plus haut, font une étude très poussée de la pénicilline, mais ne font que confirmer, dans leur ensemble, les résultats qu'avait dès 1929, notés A. FLEMING. Mais si aucune efficacité nouvelle n'a été mise en valeur, c'est à cette école que l'on doit l'application et le mode d'administration de ce nouveau produit. Rapidement les américains publièrent des travaux très complets. Les premiers auteurs qui s'attachèrent à cette question furent M.-H. DAWSON et G.-L. HOBBY, en 1941; D.-H. HEILLMANN et W.-E. HERRELL en 1942; puis E. KEEFER, F. BLAKE, E. MARCHAL, J. LOCKWOOD et W. WOOD. En France, F. NITTI d'une part, C. LEVADITI d'autre part, furent les premiers à étudier la pénicilline au laboratoire; R. MARTIN, B. SUREAU et VITTOZ en firent la première application clinique française.

Les premières applications cliniques furent faites par H. FLOREY et la première méningite traitée le fut par A. FLEMING en 1942, méningite à streptocoques sulfamido-résistante.

Avant d'étudier les différentes applications faites de la pénicilline dans les méningites, arrêtons-nous à l'étude des voies

d'administration. Toutes les voies furent utilisées mais rapidement plusieurs furent abandonnées. E. CHAIN et H.-W. FLOREY démontrèrent que la voie buccale ne pouvait être d'aucun secours, car l'acidité gastrique détruit la pénicilline. La voie veineuse fut préconisée, mais fut également repoussée ,en particulier par C. LYONS, qui en 1943 la déconseillait formellement, car :

« dans des mains inexpertes, la possibilité de thrombose après injection intra-veineuse est très importante »

mais faisait une exception pour la perfusion intra-veineuse qu'il fallait utiliser dans les affections mettant immédiatement la vie du malade en danger. La voie rectale ne peut pas être utilisée non plus ainsi que l'exprime R. MARTIN :

« Certains microbes et notamment le bacille du côlon sécrètent des substances qui neutralisent l'action de la pénicilline. Ceci explique pourquoi l'administration rectale de la pénicilline est inopérante. »

De façon générale, la voie intra-musculaire est préconisée par tous les auteurs. Voie générale à laquelle il faut adjoindre l'injection locale de pénicilline, en particulier dans les méningites ainsi que, dès le début, A. FLEMING l'avait fait pour guérir la première méningite traitée par la pénicilline, et que l'ont à nouveau conseillé E. KEEFER, F. BLAKE, G. MARCHAL, J. LOCKWOOD, et W. WOOD aux Etats-Unis :

« Nous avons été incapables de déceler la pénicilline dans le L.C.R. après injection intra-veineuse ou intra-musculaire ; pour cette raison, il est bon d'utiliser la pénicilline et par voie intra-veineuse et par voie intra-rachidienne dans les méningites. »

et A. EVANS, en 1944.

En France, nous l'avons déjà dit, la première méningite traitée, le fut par R. MARTIN, B. SUREAU et A. VITTOZ pour qui :

« En pratique il faudra toujours associer la sulfamidothérapie, appliquée selon les données courantes, à la pénicillinothérapie, celle-ci sera strictement intra-rachidienne. »

En 1947, R. MARTIN, B. SUREAU et A. MILLET étudiant cette voie d'administration, concluent leurs travaux en écrivant :

« Pour obtenir de fortes concentrations de pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien, il faut faire deux injections intra-rachidiennes par jour, avec une injection par vingt-quatre heures ; nous

avons trouvé presque toujours des chiffres inférieurs à 1 unité par centimètre cube ; tandis qu'avec deux injections par vingt-quatre heures, soit une toutes les douze heures, on note des chiffres atteignant souvent 10, voire 15 ou 20 unités par cm^3 ; lorsque le germe n'est pas très sensible à la pénicilline, il est donc nécessaire de pratiquer deux injections intra-rachidiennes par vingt-quatre heures. »

L'association de la pénicilline et des sulfamides a été l'objet d'importantes recherches, en particulier en Angleterre, de J.-W. Bigger qui mit en évidence une action synergique de ces deux méthodes :

« La présence de sulfathiazol dans le milieu accroît beaucoup le taux de dilution auquel la pénicilline reste encore active contre le staphylocoque. »

. Chain, E.-S. Duthie, D. Callow, dans *The Lancet,* en 1945 d'une part, J. Ungar dans *La Nature* d'autre part, insistent également sur la valeur de cette association.

Simonnet pense que, bien que les deux médicaments agissent dans le même sens, ils s'attaquent à des facteurs différents de la croissance microbienne. R. Martin, B. Sureau, A. Millet confirment l'utilité de l'association sulfamide-pénicilline :

« Le traitement de choix des méningites purulentes consiste dans l'administration simultanée des sulfamides et de la pénicilline. »

Dès son introduction en France, la pénicilline fut l'objet de nombreuses études, de la part de F. Nitti dans le *Progrès Médical,* de R. Martin, B. Sureau dans le *Paris Médical,* de C. Levaditi dans la *Presse Médicale,* de C. Levaditi et A. Vaismann, de R. Martin, F. Nitti, B. Sureau, Berrod. Citons en particulier les travaux de F. Nitti, J. Fossaert et M. Faguet, opposant sulfamides et pénicilline et essayant de réfuter l'opinion des auteurs américains suivant lesquels la pénicilline n'aurait qu'une action bactériostatique. Ces auteurs, de même que, quelques mois plus tard, C. Levaditi et A. Vaismann insistent sur la lyse que subissent les germes du fait de la pénicilline.

Mais cette lyse n'est pas tout :

« La lyse des germes est réelle, mais elle ne paraît pas jouer un rôle décisif quant au résultat final du processus de la guérison. La pénicilline agit vraisemblablement en bloquant l'équipement

enzymatique du microbe, équipement dont celui-ci se sert obligatoirement pour effectuer la synthèse anabolique des protéines indispensables à sa multiplication et par conséquent à l'exercice de son pouvoir pathogène. Le micro-organisme atteint dans son potentiel de germination, continue à vivre, mais il devient la proie des phagocytes. »

R. MARTIN, F. NITTI, B. SUREAU et BERROD insistent surtout sur l'activité bactériostatique :

« Aux concentrations obtenues dans l'organisme humain, on constate surtout une activité bactériostatique et, comme pour les sulfamides, le balayage des germes en état de moindre résistance est dévolu aux facteurs naturels de défense. »

L'activité lytique qui est forte au moment de la multiplication, est reconnue par de nombreux auteurs et en 1945, E.-W. TOOD en fait, dans *The Lancet,* une étude détaillée :

« La lyse la plus rapide survient avec les germes se trouvant à la phase de multiplication maxima. »

La pénicilline sera donc d'autant plus active que la souche sera plus jeune et conclut l'auteur :

« Il est réconfortant de songer que la pénicilline est d'autant plus active que le germe se trouve dans une phase plus pathogène. »

C. LEVADITI résume de la façon suivante le mode d'action de la pénicilline :

« Ainsi lyse des micro-organismes en voie de division d'une part, bactériostase avec maintien du potentiel respiratoire et augmentation de volume des germes « persistants » de l'autre, constituent les deux principaux aspects de l'activité antibiotique de la pénicilline. »

L'étude de ces germes « persistants » a également fait l'objet des travaux de J.-W. BIGGER en 1944 :

« Nous croyons que les germes « persistants » sont insensibles à la pénicilline parce qu'ils sont temporairement dans une phase de non division. Contrairement à ce qui se passe avec des germes résistants, les descendants des germes « persistants » sont facilement tués par la pénicilline. »

L'auteur propose alors le traitement pénicilliné intermittent que nous exposerons lors de l'étude des méningites staphylococciques.

Voici, seulement esquissée, les principales recherches et les principaux noms qui marquèrent les premiers pas de la pénicillinothérapie tant à l'étranger qu'en France.

Essayons d'étudier les principales méningites et les résultats qu'a permis d'obtenir l'application de la pénicilline dans leur traitement.

LES MENINGITES A MENINGOCOQUES

Nous avons vu que les méningites à méningocoques étaient dans la majorité des cas guéries par les sulfamides, mais que sa principale complication que constituent les rechutes, répond mal à la sulfamidothérapie; le germe ayant tendance à devenir sulfamido-résistant, malgré l'emploi des diazines.

Les méningites à méningocoques peuvent-elles voir leur pronostic amélioré par la pénicilline ?

F. Nitti en 1944, attribuant à la thérapeutique par les sulfamides un taux de guérison de 95 %, ne pense pas que ce chiffre puisse être encore amélioré. Le méningocoque est sensible à la pénicilline, A. Fleming l'a démontré dès 1929, il lui est même très sensible. Ce fait est confirmé plus tard par les travaux de M.-H. Dawson et G.-L. Hobby qui, par l'injection de 1.800 U.O. de pénicilline, protègent des souris ayant reçu une quantité de cultures de méningocoques suffisante pour les tuer en vingt-quatre heures.

En 1943, C. Keefer, F. Blake, E. Marchal, J. Lockwood et W. Wood publient les cinq premiers cas de méningites à méningocoques traités par la pénicilline : 5 cas, 4 guérisons.

Les auteurs insistent sur l'utilité de faire des injections intra-rachidiennes :

> « La pénicilline ne pénètre pas en quantité appréciable dans le L.C.R. »

et le seul décès qu'ils aient eu à déplorer fut le cas n'ayant pas reçu de pénicilline en injection intra-rachidienne.

M.-H. Dawson, G.-L. Hobby rapportent deux cas : 1 guérison, 1 décès chez un enfant. Ces auteurs conseillent d'injecter quotidiennement 20.000 U.O. dans le canal rachidien et ceci pendant deux ou trois jours.

Les premières statistiques importantes sont celles de Meads, Harris, Sawyer, Finland. Ces auteurs rapportent 9 cas, dont 5 présentaient une méningococcémie. Les 9 cas guérirent, mais tous ne furent pas traités de semblable façon. En effet, dans 6 cas, la pénicilline fut administrée isolément soit en injection intra-musculaire, soit en injection intra-rachidienne. Dans deux cas, la pénicilline fut arrêtée et remplacée par la sulfapyrazine, d'abord en injection sous-cutanée, puis per os. L'interruption de la pénicilline était motivée par la faible réaction au traitement et par la persistance de la turbidité du liquide céphalo-rachidien. Dans un autre cas, la pénicilline fut également suspendue car, après huit jours de traitement, l'hémoculture restait toujours positive. Les auteurs concluent :

> « Les sulfamides sont les médicaments de choix dans le traitement des méningites à méningocoques ; la pénicilline peut être efficace, mais la réponse est moins favorable que celle obtenue par les sulfamides ... La réponse clinique au traitement par la pénicilline est plus lente que celle qui suit l'administration des sulfamides ; la turbidité du L.C.R. persiste plus longtemps ... Le traitement est difficile. »

D.-H. Rosenberg et Arling, en août 1944, publient une statistique de 76 cas : 75 guérisons, mais tous les malades étaient des adultes. Il est vrai, en contre partie, que 21 d'entre eux ne virent leur traitement débuter qu'à la phase comateuse, et que, dans 11 cas, il y avait une septicémie associée. Les auteurs se contentent de la pénicilline en traitement local. Le traitement général ne sera appliqué que dans les cas s'accompagnant de septicémie.

D.-H. Rosenberg et Harling pensent donc que la pénicilline peut remplacer les sulfamides. La statistique de Meads, Harris, Sawyer, Finland et les conclusions de ces auteurs expriment un avis contraire.

Il semble que ce soit de plus en plus l'avis de ces derniers qui prévaudra. La pénicilline ne semble en effet pas être parti-

culièrement active dans ces méningites. C'est ce qui ressort d'une statistique de 12 cas publiés par W.-L. White, F.-D. Murphy, J. Lockwood et Flippin, qui, malgré la pénicillinothérapie eurent 6 décès à déplorer. En France, en 1945, dans « La Pénicilline », R. Martin, F. Nitti, B. Sureau et Berrod émettent l'avis suivant :

> « Les sulfamides donnant des résultats excellents dans les méningites cérébro-spinales à méningocoques, comme il ressort des nombreuses publications faites tant en France qu'à l'étranger, la pénicilline sera rarement indiquée dans cette variété de méningite. »

Et les auteurs voient les indications suivantes :

— sulfamido-résistance;

— mauvais état des reins, du foie, et mauvaise formule sanguine;

— formes à rechutes;

et pensent qu'il faut appliquer le traitement pénicilliné si, après trois jours de traitement sulfamidé, le L.C.R. reste purulent. Mais le traitement pénicilliné ne devra jamais faire supprimer le traitement sulfamidé.

Cette même opinion est reprise par R. Debré, P. Mozziconacci, Mmes Herzog et Cl. Monod-Broca en octobre 1945. Ces auteurs rapportent 14 cas de méningites à méningocoques pour lesquels ils ont obtenu 10 guérisons et 4 décès. Pour eux également il faut débuter par le traitement sulfamidé, puis recourir à la pénicilline si l'amélioration ne se fait pas sentir après quarante-huit heures.

Au Congrès de la pénicilline, R. Martin, B. Sureau et A. Millet rapportent 22 cas de méningites à méningocoques traités, soit par les sulfamides, soit par la pénicilline, soit par l'association de ces deux thérapeutiques. Il y eut 2 décès dont l'un n'est pas à retenir (décès douze heures après l'hospitalisation) et les auteurs se demandent :

> « le traitement mixte est-il supérieur au traitement sulfamidé simple ? Il est bien difficile de conclure »

et arrivent aux mêmes conclusions que celles qu'ils avaient précédemment exposées.

R.-A. Marquézy, Canivet et Hartmann rapportent 10 cas, dont 3 nourrissons : 1 seul décès, il s'agit d'un des nourrissons.

Pour ces auteurs la pénicilline ne sera utile qu'en cas de septicémie, mais le traitement général par les sulfamides doit toujours être associé au traitement local.

L'équivalence des sulfamides et de la pénicilline est encore mise en évidence par une publication de C.-H. MATTEI et RECORDIER : dans 8 cas de méningites sulfamido-résistantes, 1 seul put être guéri par la pénicilline. Par contre, une certaine supériorité de la pénicilline pourrait être démontrée par les observations suivantes : J. LEBON et FAUGUEREZ en mars 1946 publient une méningite cérébro-spinale devenue sulfamido-résistante à la suite d'un blocage des espaces sous-arachnoïdiens :

> « Dans l'observation présente, l'action des sulfamides semble avoir été insuffisante puisqu'elle n'a pas empêché le blocage sous-arachnoïdien ... On peut cependant penser que la sulfamidothérapie a été utile en favorisant l'action ultérieure de la mycothérapie par un processus de mordançage thérapeutique. »

et ces auteurs concluent à la supériorité de l'association sulfamido-pénicilline.

A. CHEVALLIER, VAILLE, CHASSAGNE et Mlle GIRAUD publient 193 cas de méningites à méningocoques : 152 guérisons sont obtenues. L'intérêt de cette statistique dont le taux de mortalité est relativement assez élevé (21 %) réside dans la guérison par la pénicilline de 26 des 37 cas sulfamido-résistants, ce qui est le contraire des faits ressortant des observations de C.-H. MATTEI et RECORDIER. Au Congrès de Pédiatrie de juin à Lyon, R. MARTIN, B. SUREAU et A. MILLET présentent une statistique de 28 méningites à méningocoques dont 10 nourrissons et 6 enfants; les auteurs obtinrent 26 guérisons, 1 décès chez un nourrisson de neuf mois survenu douze heures après l'hospitalisation et 1 autre décès chez un nourrisson de deux mois (cette statistique comprend les 22 cas dont nous avons déjà parlé). 3 malades furent traités uniquement par la pénicilline :

> « Le grand avantage du traitement pénicilliné consiste en ce qu'il est admirablement toléré. »

Les autres malades furent tous traités par un traitement général intensif par les sulfamides auquel les auteurs adjoignaient des injections intra-rachidiennes de pénicilline. S'il y a septicémie, la pénicilline est également administrée par injections intra-musculaires.

Nous conclurons l'étude de l'application de la pénicilline aux méningites à méningocoques en citant la conclusion de R. MARTIN, B. SUREAU et A. MILLET :

> « Le traitement mixte pénicilline-sulfamide nous paraît recommandable, mais nullement indispensable. Dans la très grande majorité des cas, les sulfamides suffisent à guérir rapidement les méningites à méningocoques. »

Les indications de la pénicilline sont celles que les mêmes auteurs présentèrent déjà au Congrès de la Pénicilline :

— la sulfamido-résistance;

— les rechutes.

Ceci est, rappelons-le, l'avis de la majorité des auteurs, en particulier de MEADS, HARRIS, SAWYER,FINLAND et de R. DEBRÉ, P. MOZZICONACCI, Mmes HERZOG et Cl. MONOD-BROCA.

En résumé, la pénicilline ne sera indiquée qu'à titre de précaution pendant les premiers jours de traitement, mais sera obligatoire dans les cas de méningites des nourrissons. Elle permettra de lutter contre les rechutes et contre les formes sulfamido-résistantes, et enfin sera le traitement de choix des malades présentant des lésions rénales, hépatiques et sanguines.

LES MENINGITES A PNEUMOCOQUES

La méningite à pneumocoques a, malgré la sulfamidothérapie, conservé un pronostic assez grave, dépendant il est vrai de la forme clinique, de son caractère primitif ou secondaire. Le taux moyen de mortalité s'établissait aux environs de 70 à 80 %. La pénicilline pourra-t-elle améliorer le pronostic de ces méningites ?

Le pneumocoque est sensible à la pénicilline, fait mis en évidence dès les premiers travaux de A. FLEMING. Cette étude fut reprise plus tard par G.-H. ROBINSON d'une part, C.-M. MCKEE et G. RAKE d'autre part, qui purent protéger des souris inoculées avec des pneumocoques sulfamido-résistants.

Les premiers auteurs qui aient fourni une statistique importante de méningites à pneumocoques, traitées par la pénicilline sont les américains C. KEEFER, E. BLAKE, E. MARCHAL, J. LOCKWOOD et W. WOOD qui, en 1943, sur 23 cas, obtinrent 7 guérisons

et 14 décès (soit un taux de mortalité sensiblement égal à celui fourni par la sulfamidothérapie). Mais dans 2 cas, il y eut endocardite et d'autre part, dans la majorité des décès, la pénicilline ne fut administrée qu'en faible quantité et pendant une courte période du traitement :

« De meilleurs résultats seront obtenus à l'avenir lorsque le traitement sera précoce et lorsqu'on administrera d'importantes doses en injections intra-veineuses et intra-rachidiennes. »

Les auteurs préconisent l'association des injections intra-veineuse, intra-musculaire et intra-rachidienne.

Peu après Cairns, Duthie, Nevine et Smith, dans *The Lancet*, rapportant 12 guérisons sur 16 cas traités, insistent sur la nécessité d'injecter de la pénicilline dans le canal rachidien et également dans les ventricules latéraux.

A. Evans publie une guérison obtenue par des injections I.V., I.M. et I.R., en association avec le sulfathiazol. M.-H. Dawson et G.-L. Hobby guérissent 4 de leurs 5 malades, 2 étant traités également par les sulfamides, les 2 autres étant par contre infectés par des germes sulfamido-résistants. Le 5e est décédé à la suite d'une endocardite.

Poursuivons l'étude de la littérature américaine et anglaise; nous reviendrons ensuite à l'étude de l'application de la pénicilline en France.

A la fin de l'année 1944, Waring et Smith rapportent 12 cas personnels, dont 8 âgés de moins de seize mois. Les guérisons sont au nombre de 11, dont 3 séquelles (enfants de trois, quatre et quinze mois). Le seul décès à déplorer fut celui d'un malade auquel on ne put instituer de traitement que pendant vingt-quatre heures. Le traitement consistait dans l'association de diazine en traitement général et de pénicilline, soit générale, soit locale :

« Ces résultats sont meilleurs que ceux obtenus par les sulfamides seuls ou l'association sérum-sulfamides ou la pénicilline seule. »

Les auteurs préconisent donc cette association pénicilline - diazines, car, à elle seule :

« La pénicilline ne semble capable de guérir la méningite à pneumocoques que dans un faible pourcentage de cas. Dans d'autres

cas, elle semblait freiner le cours de la maladie pendant quelque temps, mais était incapable de l'arrêter définitivement. »

Pour A. Bloomfield, W. Kirby et C.-H. Armstrong, l'association sulfamide - pénicilline peut améliorer le pronostic, mais bien des cas résistants sont dus à la mauvaise diffusion des médicaments dans le L.C.R., soit par suite d'une arachnoïdite, soit à cause de la nature même du pus pneumococcique, mauvaise diffusion qui empêche toute application locale sérieuse d'un traitement.

En 1945, Harford, Martin, P. Hageman et Wood guérissent 9 malades en associant diazines et pénicilline.

Une importante statistique est fournie par K. Sweet, E. Dumoff-Stanley, H. Dowling et Lepper, statistique portant sur 56 cas, 40 furent traités par les diazines sans pénicilline, la mortalité fut de 37 cas; dans 16 cas, la pénicilline intervint : parmi ces cas, 3 ne furent soumis qu'à la pénicilline; il y eut 2 décès et 1 guérison; 5 cas reçurent de la pénicilline en injection intra-rachidienne et un traitement général par les diazines : 3 guérisons, 2 décès; enfin les 8 autres cas furent traités par la pénicilline générale et locale en association avec les diazines; 3 guérisons, 5 décès. Donc parmi 16 cas dans lesquels la pénicillinothérapie intervint, il y eut 9 décès tous survenant chez des malades âgés de plus de quarante ans. L'importance de l'association pénicilline - sulfamides (pénicilline locale) au traitement général est également mis en évidence par les travaux de W.-L. White, F.-D. Murphy, J. Lockwood et H.-S. Flippin. Ces auteurs, en effet, traitèrent 28 malades par les seules injections de pénicilline intra-rachidienne, 21 malades soit 75 % décédèrent. Le taux de mortalité est encore élevé parmi 15 malades, traités uniquement par la pénicilline, isolée encore, mais administrée en injections intra-musculaires et intra-rachidiennes; 7 malades ne répondirent pas à la thérapeutique.

Si pour A. Appelbaum et Nelson, l'association de la pénicilline à la sulfamidothérapie (5 guérisons sur 13 malades traités) ne donna pas de meilleurs résultats que le traitement conduit d'abord par les sulfamides puis par la seule pénicilline (67 malades, 26 guérisons), la même conclusion ne ressort pas de la statistique de Hutchins et Davies que nous allons relater. Mais le phénomène de « mordançage » n'intervient-il pas également ?

La statistique de HUTCHINS et DAVIES porte sur 14 cas de méningites à pneumocoques, survenues chez des enfants de moins de deux ans. Dans 7 cas, la sulfamidothérapie fut associée à la pénicilline faite en injections intra-rachidiennes. Des 14 cas traités, 9 guérirent.

« Les guérisons complètes ou avec séquelles cérébrales furent nettement plus fréquentes qu'avec les sulfamides et le sérum. »

Une des dernières statistiques américaines est celle que H. NAFFZINGER, A. WARMER, W. STERN et R. FEULON publièrent en 1946 et comprenant 12 cas; 4 furent traités en associant la pénicilline et les sulfamides, tous reçurent des injections intra-rachidiennes de pénicilline. Il y eut 3 décès, tous survenus neuf à trente heures après le début du traitement. Tous les autres cas guérirent.

Il ressort de ces statistiques américaines que le taux de mortalité des méningites à pneumocoques s'est nettement abaissé, non pas à la suite du traitement pénicilliné seul, mais surtout en associant sulfamide et pénicilline. Les auteurs semblent arriver à un taux moyen de 50 %.

Etudions maintenant les applications qui ont été faites en France.

La première application de la thérapeutique pénicillinée dans les méningites à pneumocoques fut faite par R. MARTIN, B. SUREAU et A. VITTOZ au mois de janvier 1944, cas publié en mars 1944, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Ces auteurs traitèrent une méningite à pneumocoques sulfamido-résistante survenue chez un nourrisson de quatre mois et demi. Malgré l'administration de 7 g de sulfamide, les pneumocoques continuaient à se développer. L'administration de pénicilline en injection intra-rachidienne et en injection sous-cutanée en association avec les diazines permit une nette amélioration. Malheureusement, à cette date, les ressources des auteurs en pénicilline étaient minimes et le traitement ne put être poursuivi. D'autre part, l'étude *in vitro* du pneumocoque montrait que celui-ci se développait encore à une concentration en sulfamides de 450 mg pour 100 cm^3, il s'agissait donc d'un germe particulièrement résistant. L'enfant fit une rechute et mourut :

« Malgré cet échec thérapeutique, ce produit doit retenir l'attention. Il fut employé dans des conditions très défavorables, nourrisson de quatre mois et demi, malade depuis dix-huit jours, ayant des signes manifestes de méningite basilaire, et infecté par un pneumocoque très virulent, exceptionnellement sulfamido-résistant, poussant encore dans une concentration de sulfamides de 450 mg pour 100 cm^3. On peut donc espérer que si tous les facteurs de gravité ne s'étaient pas trouvés réunis, on aurait eu un résultat tout autre. »

En 1944, R. Martin, F. Nitti, B. Sureau et Berrod publient 3 cas, dont ce cas initial.

De ces 3 cas, il n'y eut qu'une guérison; nous venons de parler d'un des décès, le troisième cas mourut d'une complication pulmonaire après guérison de l'état méningé.

En 1945, R. Debré, Mme Odier-Dolfuss et Mme Balle publient 5 cas de guérisons, 5 grands enfants ayant été traités. Chez les nourrissons, les résultats ne furent pas aussi brillants : 7 cas furent traités et il y eut 3 décès, dont 2 dus à des rechutes, le traitement n'ayant pas été, de l'avis même des auteurs, assez prolongé.

D'autres cas de guérisons sont publiés par la suite : ce sont ceux de R. Turpin, P. Chassagne, Sénéchal et Mme Pillet, de R.-A. Marquézy, au Congrès de la Pénicilline (1 guérison, 1 décès).

Les premières statistiques françaises importantes sont celles de J. Terrasse et Mory : 15 cas, 6 décès, dont 1 par urémie. Dans 5 cas, la pénicilline fut administrée seule après échec de la sulfamidothérapie, 2 malades purent être sauvés. Dans 9 cas, le traitement mixte fut institué d'emblée, il n'y eut que 2 décès à déplorer.

R. Debré, P. Mozziconacci, Mmes Herzog et C.-L. Monod-Broca présentèrent au mois d'octobre 1945, à l'Académie de Médecine, une série de 6 cas : 3 décès sont à déplorer :

« Il est difficile de dire si l'efficacité de la pénicilline dans les méningites est dans l'ensemble supérieure à celle des sulfamides. Cette supériorité nous paraît certaine pour les méningites à pneumocoques ; sur quatre cas que nous avons traités, nous avons eu trois guérisons et une mort ; alors que la statistique du service avant la pénicilline accuse dix morts et une guérison ; il est vrai que, durant le début du second semestre, nous avons traité par la

pénicilline deux nouvelles méningites à pneumocoques qui se sont toutes les deux terminées par la mort, ce qui réduit les guérisons à trois cas sur six, nous sommes là encore loin de la mortalité précédente. »

« Les méningites à pneumocoques doivent être traitées d'emblée par la pénicilline, les sulfamides devant être considérés ici comme une thérapeutique adjuvante. »

Signalons enfin les guérisons de CURTILLET, de L. LANGERON, M. FAGUET, J. LEGRAND, P. MICHAUD, J.-E. PAILLASSE, M. TRISTANI, Mme BOURDONCLE et les travaux de PIQUET qui tous insistent sur l'utilité qu'il y a d'associer le traitement chirurgical au traitement mixte pénicilline-sulfamides, lorsqu'il y a un foyer de suppuration chronique. Ce fait avait d'ailleurs été signalé pour les sulfamides, en juin 1944, par R. MARTIN, A. AUBIN, M. KLEIN, F. BOUQUET et D. SUREAU. Au Congrès de Pédiatrie de Lyon, R. MARTIN, B. SUREAU et A. MILLET présentent 12 cas traités ces dernières années à l'hôpital de l'Institut Pasteur; 12 cas, 6 décès. Dans 4 cas, le traitement ne fut administré que par voie intra-rachidienne et à doses faibles : 3 décès; dans 5 cas, ce traitement local fut associé à un traitement pénicilliné général : 3 décès dont 2 présentaient un abcès sous-dural et 1 une complication pulmonaire. Enfin 3 cas reçurent deux injections intra-rachidiennes de pénicilline par jour, un traitement pénicilliné local et un traitement pénicilliné général de 400 à 500.000 unités par jour et un traitement sulfamidé par les diazines ou le 1162 F : 3 guérisons.

De tous ces travaux, tant français qu'américains, il ressort que le taux de mortalité moyen de la méningite à pneumocoques est abaissé par le traitement mixte pénicilline-sulfamides, général ou local. Ce taux, qui s'établissait aux environs de 70 % avant la pénicilline, serait par le traitement mixte et par lui seul, la pénicilline isolée ne donnant pas de meilleurs résultats que les sulfamides isolés, abaissé aux environs de 36 %, chiffre que fournissent R. MARTIN, B. SUREAU et A. MILLET après avoir rassemblé les cas publiés dans les littératures française et étrangères (111 cas, 40 décès). Le taux est plus élevé chez les nourrissons et chez les malades âgés de plus de quarante ans.

Mais il est incontestable que l'apport de la pénicilline dans la thérapeutique des méningites à pneumocoques a amené une nette amélioration du pronostic de cette affection.

MENINGITES A STREPTOCOQUES

La sulfamidothérapie a modifié totalement, nous l'avons vu, le pronostic des méningites à streptocoques et la guérison par ce seul traitement survient dans 88 % des cas environ.

La pénicilline ne modifiera sans doute pas beaucoup ce taux de mortalité, mais permettra une guérison plus rapide, évitera dans une certaine mesure les complications et les rechutes et surtout guérira les formes sulfamido-résistantes.

C'est à une méningite à streptocoques sulfamido-résistante que fut appliquée pour la première fois la pénicilline dans la lutte contre ces méningites.

A. Fleming avait déjà noté la grande sensibilité du streptocoque, sensibilité sur laquelle sont revenus plus tard E. Chain, K. Meyer et K. Robinson. G.-L. Hobby prouve l'efficacité du traitement pénicilliné, même si celui-ci est entrepris tardivement.

La première méningite à streptocoques guérie fut donc celle de A. Fleming au cours de l'été 1942. Cette méningite ne réagissait pas au traitement sulfamidé même intensif, et fut guérie rapidement par des injections de pénicilline, au début intra-musculaires seulement, puis intra-rachidiennes.

D'autres cas de guérisons suivirent cette première publication, mais ils ne sont pas très nombreux, cette méningite n'étant pas très fréquente.

En 1943, dans une importante statistique sur les streptococcies, C. Keefer, F. Blake, E. Marchal, J. Lockwood et W. Wood rapportent 4 cas de méningites; ils n'eurent qu'un seul succès, mais les doses de pénicilline, de l'avis même des auteurs, étaient insuffisantes, et les injections intra-rachidiennes n'étaient pas faites systématiquement. C. Lyons, passant en revue diverses streptococcies, insiste sur l'efficacité de la pénicilline dans la majorité des cas, mais certains types de streptocoques ne sont pas sensibles.

> « Le groupe des streptocoques comprend des races résistantes et des races sensibles. Les formes résistantes se rencontrent habituellement dans le groupe viridans et le groupe thermophile des streptocoques non hémolytiques. »

D.-H. Rosenberg et Arling traitent 3 méningites à streptocoques hémolytiques et obtiennent 3 guérisons, après un traitement pénicilliné local et général. Dans tous les cas, le liquide céphalo-rachidien fut stérilisé en vingt-quatre heures. Ces mêmes auteurs traitant 2 méningites à streptocoques viridans, durent pour obtenir là aussi 2 guérisons, prolonger les injections intra-rachidiennes pendant trois à quatre jours.

W.-L. White, F.-O. Murphy, J. Lockwood et H.-F. Flippin rapportent 5 cas, 1 seule guérison. Mais dans 3 cas le traitement ne fut institué que chez des malades moribonds. H. Naffzinger, A. Warmer, W. Stern, R. Feulon signalent 2 guérisons, dont 1 chez une malade de soixante-trois ans, guérison mais avec séquelles mentales. R. Debré, P. Mozziconacci, Mmes Herzog et Cl. Mono-Broca signalent 1 échec. Au Congrès de Pédiatrie, R. Martin, B. Sureau et A. Millet rapportent 6 cas de méningites à streptocoques. Le traitement institué fut mixte, sulfamide et pénicilline : 6 cas, 3 décès, dont 2 ne semblent pas être dus à la méningite.

Mais les cas sont encore trop peu nombreux pour qu'on puisse conclure. Il ne semble tout de même pas, malgré l'enthousiasme des premiers travaux, que la pénicilline ait été un apport très appréciable dans le traitement des méningites à streptocoques, si ce n'est pour combattre les formes sulfamido-résistantes. Il semble que là surtout résident ses indications, auxquelles il faut ajouter celles résultant de l'état général du malade comme pour les autres méningites.

MENINGITES A STAPHYLOCOQUES

Le staphylocoque n'étant pas ou peu sensible aux sulfamides, le pronostic des méningites à staphylocoques ne fut guère amélioré par la sulfamidothérapie et si quelques cas de guérisons ont été publiés, les échecs eux ne l'étaient sans doute pas, et toute statistique serait donc vaine.

La pénicilline modifiera-t-elle le pronostic de cette affection ?

C'est la lyse de colonies de staphylocoques par la pénicilline qui attira l'attention de A. Fleming sur cette moisissure. Le staphylocoque était donc pénicillino-sensible. En clinique, les sta-

phylococcies étaient favorablement influencées par le traitement pénicilliné général et local, mais non les méningites. PILCHER et MEACHAM constatèrent que ce produit administré en injection intra-veineuse n'amenait aucune amélioration de ces affections provoquées expérimentalement chez le chien, fait dû à l'absence de diffusion de la pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien. Ils montrent les heureux effets de son introduction intra-rachidienne : la mortalité chez les animaux témoins était de 93 %, chez les animaux traités le taux de mortalité n'était plus que de 54 %. Ce fut également l'objet d'études de MAC CUNE et A. EVANS.

C. LYONS, en 1943, précise que les doses utilisées doivent être beaucoup plus importantes que celles nécessaires pour combattre le méningocoque ou le streptocoque.

J.-W. BIGGER invoquant pour les échecs de la pénicillinothérapie, dans les infections à staphylocoques, l'existence de germes « persistants », c'est-à-dire de germes se trouvant temporairement dans une phase de non division, conseille d'instituer un traitement intermittent; séries d'injections de pénicilline entrecoupées de pauses tant pour le traitement local que pour le traitement général :

> « Dans l'espoir que les germes en phase persistante se divisent pendant une interruption du traitement et soient tués lorsque la pénicilline sera à nouveau administrée. »

C. LYONS signale 2 guérisons de méningites à staphylocoques. M.-N. DAWSON et G.-L. HOBBY, par contre, ont un échec malgré un traitement intensif local et général; la méningite fut améliorée par le traitement, mais celle-ci se compliqua d'un cloisonnement avec blocage ventriculaire. WHITE, F.-O. MURPHY, J. LOCKWOOD et H.-F. FLIPPIN traitent 4 cas avec succès. HARFORD, MARTIN et P. HAGEMAN ont également 2 guérisons, EVANS une autre chez une malade de vingt-deux ans, enfin H. NAFFZINGER, A. WARMER, W. STERN, R. FEULON ont 1 guérison.

En France, les cas sont peu nombreux. R. DEBRÉ rapporte 1 guérison. R. MARTIN, B. SUREAU et A. MILLET rapportent une très intéressante statistique de 10 cas, traités par le traitement mixte sulfamide-pénicilline; 10 cas, 1 échec.

A ce sujet, les auteurs font d'intéressantes remarques mettant bien en valeur l'importance de l'injection intra-rachidienne

de pénicilline; en effet, 2 cas parmi ceux cités plus haut étaient traités pour une septicémie staphylococcique, et c'est au cours du traitement pénicilliné de cette septicémie que survinrent les accidents méningés, rapidement enrayés par l'institution d'un traitement pénicilliné local.

La dernière statistique importante est celle publiée par A. Chevallier, Vaille, Chassagne et Mlle Giraud, portant sur 22 cas de méningites à staphylocoques traités par la pénicilline : 22 cas, 11 guérisons.

De cette étude, il ressort que la pénicilline a fortement amélioré le pronostic des méningites à staphylocoques, puisque R. Martin, B. Sureau et A. Millet ont pu guérir 9 des 10 cas qu'ils traitèrent et que la dernière statistique transcrite prouve le succès de cette thérapeutique dans 50 % des cas.

La pénicilline devra être instituée d'emblée et par voies générale et locale, la sulfamidothérapie devra toujours lui être associée.

LES MENINGITES A BACILLE DE PFEIFFER

Dans le chapitre consacré à la sulfamidothérapie, nous avons noté que pour certains auteurs la sulfamidothérapie n'avait apporté aucune amélioration au pronostic de cette affection, et que pour d'autres au contraire, en association avec la sérothérapie, le traitement mixte était le traitement de choix.

Que donnera donc l'utilisation de la pénicilline dans la lutte contre les méningites à bacille de Pfeiffer ?

Très peu de résultats semblait-il au début. En effet, le bacille de Pfeiffer ne passait-il pas aux yeux de A. Fleming pour être le germe le plus résistant à la pénicilline ? Puisque la première application de cette nouvelle moisissure consistait justement à isoler le bacille de Pfeiffer des autres germes détruits par elle. Mais en 1931, Pittmann divisait le bacille de Pfeiffer en deux types, le type R et le type S, ce dernier le plus fréquemment retrouvé dans les méningites. Ce type S fut lui aussi à son tour divisé en deux sous-groupes a et b, et c'est au sous-groupe b

qu'appartiennent la plupart des germes isolés des méningites à bacille de PFEIFFER.

Les auteurs anglais M. GORDON et ZINNEMANN en particulier, s'attachèrent à démontrer que les bacilles du type S et du sous-groupe b étaient pénicillino-sensibles, mais peu sensibles puisque sur 16 races isolées, il fallait une concentration de 2,5 unités, pour les détruire toutes et que 3 seulement étaient inhibées par une concentration de 0,5 unité. Il faudra donc administrer des doses importantes et malgré cette précaution les auteurs pensent que le traitement sera difficile. Les sulfamides (diazines) devront lui être associés.

Des guérisons sont obtenues, ce sont les cas de G. BOUDET, R. ROSE et H. LATOUR (fillette de trente mois), SOREL, LEVRAT, GÉRAUD et Mme ENTALBERT (1 cas), FORGEACS, HUTCHINSON, HEWELL (1 cas), DRYSDALL, MAC INTOSH, BRODIE (1 cas), mais tous ces auteurs publièrent en même temps presque autant d'échecs.

Dans une dernière statistique, ZINNEMANN rapporte 15 cas traités par l'association pénicilline-sulfamide (diazine), suivis dans 8 cas de guérison. Nous conclurons cette rapide revue de cas trop peu nombreux et trop peu précis, en citant la statistique de R. MARTIN, B. SUREAU et A. MILLET :

4 cas traités, 4 guérisons chez des enfants de deux mois, 1, 31/2, et quatre ans.

Le traitement institué par les auteurs était le traitement mixte. Nous ne pouvons pas savoir, faute de statistiques importantes, quelle est exactement l'efficacité de la pénicilline dans le traitement de la méningite à bacille de PFEIFFER, mais nous notons une amélioration certaine du pronostic sur celui obtenu par l'utilisation de la sulfamidothérapie isolée, et une amélioration possible mais non certaine, sur celui que fournit l'utilisation du traitement mixte sulfamide-sérothérapie.

Nous profiterons de l'étude des méningites à bacille de PFEIFFER pour dire un mot de la streptomycine, moisissure étudiée en Amérique et dont dès juin 1946, C. KEEFER, F. BLAKE, J. LOCKWOOD et L. LONG précisèrent l'utilisation.

En particulier dans les méningites, la streptomycine doit être employée en injections intra-musculaires et intra-rachidiennes.

Ces auteurs publient une statistique portant sur 100 cas de méningites à PFEIFFER traités par la streptomycine soit seule (18 cas), soit en association avec les autres thérapeutiques; 79 cas guérirent totalement, dans 3 cas, l'effet fut nul et il y eut 17 décès à déplorer dont 16 chez des enfants au-dessous de deux ans et 7 chez des enfants au-dessous de un an.

AUTRES MENINGITES

Le pronostic de la méningite à colibacille a-t-il été amélioré par la pénicilline ? Il ne le semble pas, bien que G.-L. HOBBY ait démontré qu'à fortes doses la pénicilline pouvait avoir une certaine action sur ce germe. Il faudra néanmoins essayer ce traitement pénicilliné, puisqu'aucun autre traitement n'est certainement efficace.

Quel est le rôle de la pénicilline dans les méningites à pneumobacille de FRIEDLANDER ? Quelques cas de guérisons sont publiés, en général le traitement est mixte (pénicilline-sulfamide), tel est le cas de GILBERT-DREYFUS, M. ZARACHOVITCH, H. PERRAULT et LABIGNETTE qui fut guéri par la pénicilline, après un traitement inefficace par les sulfamides. Par contre, R. DEBRÉ, P. MOZZICONACCI, Mmes HERZOG et Cl. MONOD-BROCA rapportent un décès.

Les sulfamides n'avaient pas soulevé beaucoup d'espoir dans le traitement des méningites très rares il est vrai, dues à l'entérocoque. 2 cas de guérisons par la pénicilline sont rapportés; l'un par M. FELD, Y. BARRÉ et B. SUREAU, cas ayant résisté aux sulfamides et qui guérit par l'association pénicilline-sulfamide; l'autre par GIROIRE, BOQUIEN et CHARBONNEL-MONTEL, méningite survenue après rachianesthésie, améliorée temporairement par les sulfamides et définitivement guérie par la pénicilline.

Aucun cas de guérison par la pénicilline de méningites à pseudo-méningocoques n'a été publié. Aucune influence favorable de la pénicilline n'est à retenir contre le bacille pyocyanique de la statistique de E. BOTHERELL, D. WAGNER (11 cas, 9 décès).

Dans leur ensemble, on ne peut tirer aucune conclusion de l'efficacité de la pénicilline dans le traitement des méningites rares.

Ainsi la pénicilline découverte par A. FLEMING et appliquée par les auteurs anglais de l'équipe d'Oxford, par les auteurs américains et étudiée en France et appliquée par les travaux de l'Institut Pasteur, s'est montrée une arme des plus efficaces entre les mains des médecins. Non seulement elle permet de lutter contre les échecs de la sulfamidothérapie dans les méningites à méningocoques et à streptocoques, mais de plus elle améliore, par le traitement conjugué avec les sulfamides, le pronostic des méningites à pneumocoques. Si elle se montre efficace dans les méningites à staphylocoques, il ne semble pas en être de même dans les méningites à bacille de PFEIFFER. Mais dans ce cas, heureusement une autre moisissure rend les mêmes services que la pénicilline dans les autres méningites. Enfin, on notera que dans les méningites rares, il est difficile d'apprécier exactement la valeur thérapeutique de la pénicilline, les statistiques étant trop peu importantes et les quelques résultats obtenus assez contradictoires.

CONCLUSIONS

Nous voici arrivés au terme de notre travail sur l'historique du diagnostic et de la thérapeutique des méningites purulentes. Après une longue période d'erreurs et d'imprécision, le tableau de la méningite se dégagea peu à peu du grand syndrome de phrénésie, de fièvre cérébrale ou d'hydrocéphalie. Au fur et à mesure du développement des possibilités du laboratoire et de leur application en clinique, donc à dater de l'introduction en médecine de l'esprit scientifique, certes teinté toujours d'un certain sens intuitif, le diagnostic reposa sur des bases plus sûres et se précisa tant du point de vue anatomique que bactériologique. Cette exactitude dans la définition des atteintes méningées permit aux auteurs de laboratoire et de clinique de s'attaquer à des lésions et à des germes précis. Leur attention ne fut plus dispersée, mais concentrée vers, pour chaque type de méningite, un but unique, qu'il était alors plus facile d'atteindre. Cette lutte contre un germe défini reçut sa première application dans la sérothérapie spécifique. Cette sérothérapie devait s'appliquer théoriquement à tous les germes. En réalité, nous l'avons vu, seule la méningite cérébro-spinale à méningocoques, dès 1906-1908, en tira des bénéfices certains; malheureusement cette victoire ne se maintint pas et le taux de mortalité qui avait été abaissé aux environs de 20 % dans le début de son application, serait remonté à 45 % pour certains et à un chiffre beaucoup plus élevé pour d'autres. Appliquée aux autres méningites, la sérothérapie ne donna que des résultats très discutés, niés en France, et reconnus par certains auteurs, du moins aux Etats-Unis, dans les méningites à pneumocoques et à bacille de Pfeiffer. De façon générale et malgré les traitements adjuvants aussi variés qu'inefficaces, semble-t-il, le pronostic des méningites au début de l'année 1936 était loin d'être excellent et ceci pour toutes les méningites, une

restriction devant cependant être faite pour les méningites cérébro-spinales à méningocoques.

C'est depuis 1936-1937, c'est-à-dire depuis un peu plus d'une dizaine d'années, que le traitement des méningites est réellement efficace. Ce furent d'abord les travaux de DOMAGK, créant le rubiazol, malheureusement presque spécifique du streptocoque et fort peu employé, et surtout les travaux de J. et Mme TRÉFOUEL, F. NITTI et BOVET, mettant au point le 1162 F, qui permirent d'ouvrir efficacement cette ère de lutte victorieuse contre les infections méningées.

Résultats excellents dans les méningites à méningocoques et les méningites à streptocoques; amélioration du pronostic des méningites à pneumocoques et à bacille de PFEIFFER, résultats nuls dans les autres méningites.

Cependant, le taux de mortalité n'était pas encore nul et il ne le sera jamais. Mais il était encore assez élevé dans les méningites à pneumocoques et à PFEIFFER, et certaines méningites à méningocoques résistaient au traitement sulfamidé, ou présentaient des rechutes.

C'est alors que, à la suite des travaux de PASTEUR et de VAUDREMER, A. FLEMING découvrit la pénicilline.

Il la découvrit par hasard certes, mais l'étudia avec soin. Ces études furent reprises par l'équipe d'Oxford et appliquées tant en Amérique qu'en Angleterre, plus tard en France et pour la première fois à l'hôpital de l'Institut Pasteur par R. MARTIN, B. SUREAU et A. VITTOZ.

Grâce à ce nouveau produit, de nombreuses méningites à méningocoques sulfamido-résistantes furent traitées et guéries, les complications moins fréquentes, le traitement étendu aux malades présentant des tares rénales, hépatiques ou sanguines. Ces mêmes considérations peuvent être faites pour les méningites à streptocoques. La pénicilline permit en outre une forte diminution du taux de mortalité de la méningite à pneumocoques qui, avant la sulfamidothérapie, plafonnait aux environs de 98 %, qui s'abaissa à 70 % par les sulfamides, pour enfin se stabiliser par l'adjonction de pénicilline aux environs de 40 %.

La méningite à staphylocoques, insensible aux sulfamides, voit sa mortalité descendre à 50 % par les derniers traitements mis en œuvre.

Enfin, la méningite à bacille de PFEIFFER, mortelle dans 95 % des cas avant la sérothérapie, aurait vu sa mortalité s'abaisser à 80 % par le sérum de FOTHERGILL, puis à 7,5 % pour les uns, 48 % pour les autres, 70 % enfin pour d'autres par l'adjonction de sulfamides à la sérothérapie. Enfin les dernières statistiques fournies par la pénicilline seraient meilleures pour certains auteurs et surtout le taux de mortalité serait très bas lorsque est appliqué à cette méningite le traitement par la streptomycine, dernière venue de la thérapeutique des substances antibiotiques.

Tels sont les résultats.

Que penser devant eux et quelles réflexions peut nous suggérer ce travail ?

La confiance dans la thérapeutique doit-elle être mise en doute comme le pensent de nombreux esprits et beaucoup trop de médecins ?

Toutes ces recherches de laboratoire qu'on avait tellement tendance à dénigrer et qu'on a encore tendance à négliger, tous ces travailleurs des laboratoires auxquels on ne pense pas, ne sont-ils pas à la source et la source des découvertes importantes ? Cette évolution de la thérapeutique des méningites n'est-elle pas une preuve du caractère indispensable de ces laboratoires, travaillant en relation étroite avec ceux chargés d'appliquer leurs découvertes en clinique ?

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BINET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

ABADIE (J.), LAROCHE (G.). — La méningite pyocyanique et son traitement par l'autosérothérapie intra-rachidienne. (*Presse Médicale*, 1919, p. 82.)

ABAZA. — Acquisitions médicales récentes des pays alliés.

ABOULKER. — Méningites otitiques guéries. (*Revue O.R.L.*, 1919, n^{os} 9-10.)

ALAZARD (J.-P.). — Traitement des méningites à streptocoques par para-amino-phénylsulfamide (1162 F). (*Thèse Médicale*, Paris, 1939.)

ALEXANDER, HATTIE, LEIDY. — Treatment of influenzae infections. (*J. of Ped.*, 1943, 23, p. 640.)

ALLEN (W.-A.), MAYER (S.), WILLIAMS (R.). — *Pneumococcus meningitis* with recovery. (*J. of A. M. Med. Sc.*, 1938, 196, p. 99.)

ANSERSON (E.-O.). — Hemolitic streptococcus meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1937, 108, p. 1591.)

ANSERSON (D.-G.), OLIVIER, KEEFER. — A clinical evoluation of sulfamerazine. (*N. Eng. J. Med.*, 1944, 230, p. 362.)

APPELBAUM (A.). — Chimiotherapie in meningitis secondary to ear and sinus infections. (*Laryngoscope*, Saint-Louis, 1939, 49, p. 30.)

APPELBAUM (A.), NELSON. — Sulfadiazine and its sodium compound in meningococcic meningitis. (*Am. J. of Med. Sc.*, 1944, 207, p. 492.)

ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, TIFFENEAU, WOLLINETZ (R.) - MEYER (J.-J.). — Chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. Observations d'un cas traité avec succès chez un enfant. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1937, p. 1246.)

ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, PAILLASSE, TIFFENEAU (R.). — La sérothérapie et les éléments du traitement de la méningite cérébro-spinale. (*Ann. Méd.-Chir.*, 1938, p. 78.)

ARRAUD. — Méningites colibacillaires. (*Thèse Médicale*, Bordeaux, 1919-1920.)

AUBINET (Mlle), TAVERNIER. — A propos de 18 cas de méningites cérébro-spinales à méningocoques chez le nourrisson. (*Thèse Médicale*, Paris, 1940.)

AUBURTIN. — Etudes sur la vaccinothérapie. (*Progrès Méd.*, 1921, p. 211.)

AYNAUD. — Acquisition sur la méningite cérébro-spinale épidémique et son traitement. (*Progrès Méd.*, 1920, n° 5, 31 janvier 1920, p. 45.)

BAIZE (M.-P.). — La sulfamidothérapie des méningites purulentes aiguës de l'enfance. (*Bull. Méd.*, 22 février 1941, p. 87.)

— Acquisitions nouvelles en pédiatrie. Pénicillinothérapie. (*Bull. Méd.*, 1945, p. 396.)

Balard (P.) et Chartrusse (L.). — La méningite colibacillaire du nouveau-né. (*J. de Méd. de Bordeaux et du S.-O.*, 1943, p. 270.)

Banks (H.-S.). — Serum and sulphanilamide in acute meningococcal meningitis. (*The Lancet*, 1938, II, p. 7.)

Barbier, Vaucher. — Huit cas de méningites cérébro-spinales dont 5 traités par le sérum de Dopter. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1909-1937, p. 871.)

Barnett (H.-L.), Hartmann (A.-F.), Perley (A.-M.), Rugoff. — The treatment of pneumococcic infections in infants and children with sulfapyridine (693). (*J. of Am. Med. Ass.*, 1939, CXII, p. 518.)

Barral, Coulomb, Couton. — Méningite cérébro-spinale à pneumobacille de Friedlander. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1912, XXXIII, p. 829.)

Barth, Maupan. — Méningite cérébro-spinale à diplocoques de Weichselbaum traitée avec succès par les injections intra-rachidiennes de collargol. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1905, p. 549.)

Basmann (J.), Perley (A.-M.). — Report of patients treated with sulfamilamide. (*J. of Ped.*, 1937, II, p. 212.)

Baumel. — Bilan thérapeutique de la ponction lombaire.

Béchet. — De la méningite purulente épidémique. Mémoire sur cette affection qui a régné en Avignon durant l'hiver 1846-1847.

Beeson (P.), Westermann (E.). — Cerebro-spinal fever. Analysis of 3.575 reports with special reference to sulfonamide therapy. (*Brit. Med. J.*, 1943, I, p. 497.)

Benda (R.). — A propos de l'action du 693 sur le pneumocoque. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, 1473.)

Berge (A.), Weissenbach (R.-J.). — Méningite cérébro-spinale eberthienne. Réactions humorales spécifiques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1911, XXXIII, p. 279.)

Bernard. — Huit cas de méningococcies avec méningite cérébro-spinale guéries par les sulfamides. (*J. des Sc. Méd. de Lille*, 1941, n° 4.)

Bernheim, Jeune, Monnet. — Deux cas de méningites à pneumocoque. Guérison par traitement sulfamidé. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 4 février 1941; — *Lyon Médical*, 1941, CLXV, p. 264.)

Bertrand-Fontaine (Mme), Schneider (J.). — Méningite à pneumocoques traitée par le 693. Mort après sept semaines d'évolution. (*Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1939, p. 932.)

Béthoux, Gourdon, Rochedix. — Méningite cérébro-spinale à M.B. guérie par association sérothérapie et carboxylsulfamidochrysoïdine. (*Ann. Méd.-Chir.*, 1937, p. 206.)

Bezançon (F.), Weissmann, Netter (R.), Destouches. — Un cas de staphylococcémie avec méningite suppurée ayant abouti à la guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1928, LII, p. 1764.)

Bickel. — Pénicilline. (*Concours Médical*, 1946, p. 107.)

Bigger (J.-W.). — Synergic action of penicillin and sulphonamide. (*The Lancet,* 1944, II, p. 142.)

Bigger (J.-W.). — Treatment of staphylococcal infections with penicillin. (*The Lancet,* 1944, II, p. 497.)

Billings (J.-S.). — Cerebro-spinal meningitis in New York City during 1904 and 1905. (*J. of Am. Med. Ass.,* 1906, XLVI, n° 22.)

Bloomfield (A.), Kirby (W.), Armstrong (Ch.). — A study of « penicillin failures ». (*J. of Am. Med. Ass.,* 1944, 126, p. 695.)

Bloomfield (A.), Rantz (L.), Kirby (W.). — The clinical use of penicillin. (*J. of Am. Med. Ass.,* 1944, 124, p. 627.)

Boidin (L.). — Bactériothérapie et abcès de fixation, moyens adjuvants de la sérothérapie dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1918, XLII, p. 317.)

Boidin (L.), Weissenbach. — Méningite localisée de la base. Réaction puriforme aseptique du L.C.R. Méningococcémie. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1915, XLI, p. 1224.)

— La bactériothérapie, médication adjuvante dans certaines formes de méningites cérébro-spinales à méningocoques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1917, XLI, p. 235.)

Boivert, Fousek, Grossmann (M.). — I.M. administration of anti-haemophilus influenzae type B rabbit serum. (*J. of Am. Med. Ass.,* 1944, 124, p. 220.)

Boller. — Injection intra-veineuse d'alcool dans le traitement de la méningite épidémique. (*Mediz. Klin. Woch.,* 1940, n° 39.)

Bolzinger (R.). — Un cas de guérison de méningite aiguë à pneumocoques traité par le 693. (*Soc. de Méd. Mil. Fr.,* 9 mars 1939 ; — *Bull. Soc. Méd. Mil. Fr.,* 1939, p. 166.)

Bonnin (H.). — Traitement de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides associés à la sérothérapie. (*J. de Méd. de Bordeaux et du S.-O.,* 1940, p. 347.)

Botherell (E.-H.), Wagner (D.). — Meningitis due to ps. pyocyanea penetring wound of the head. (*The Lancet,* 1945, I, p. 112.)

Boudet, Broca (R.), Fabre (Mlle). — A propos de 13 cas de méningites cérébro-spinales observés à Montpellier, traités par le 693 et terminés par la guérison. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1940, p. 310.)

Boudet (G.), Bose (R.), Latour (H.), Bourges (H.). — Septicémie streptococcique avec manifestations otitiques, pulmonaires et méningées. Traitement par auto-vaccinothérapie associée à abcès. Guérison rapide. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1924, XLVIII, p. 1280.)

Boutin (L.). — Méningite otitique à pneumocoques. Echec des sulfamides *per os* et intra-musculaires. Guérison après injection intra-rachidienne. (*Soc. de Laryng. Hôp. Paris,* 20 juin 1938 ; — *Ann. O.R.L.,* 1939, p. 67.)

Braillon, Merle (P.). — Méningite aiguë à colibacilles. Evolution vers la guérison. Mort par épendymite suppurée. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1914, XXXVII, p. 332.)

Brodin, Pasteur Vallery-Radot. — Un cas de méningite cérébro-spinale à paraméningocoque. Sérothérapie. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1914, XXXVII, p. 1210.)

Branham (S.-E.), Rosenthal (S.-M.). — Sulphanilamide, serum and combined drog and serumtherapy in experimental meningococcus and pneumococcus infection in mice. (*Public Health Report,* 1937, 52, p. 685 — cité par Néal.)

Broussais (C.). — Histoire des méningites cérébro-spinales. 1843.

Brown (A.-C.). — Pneumococcal meningitis with recovery following vaccine therapy. (*The Lancet,* 1916, II, p. 519.)

Brulé, Hillemand, Schiff-Wertheimer (Mme), Wollinetz. — Arachnoïdite aiguë opto-chiasmatique. Méningite à streptocoques. Traitement par le 1162 F. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1938, p. 1128.)

Buttle (G.-A.), Gray (W.-H.). — Protection of mice against streptococcal and others infection br. p. ; aminobenzonesulphonamide and related substances. (*The Lancet,* 1936, CCXXX, p. 1286.)

Buylla. — Méningite tuberculeuse et sanocrysine. (*Semana Med.* (Espagne), novembre 1928.)

Cairns, Duthie, Levine, Smith. — (*The Lancet,* 1944, I, p. 655.)

Caldwell (J.), Byrne (P.-S.). — Recovery from pneumococcal meningitis .(*Brit. Med. J.,* 1937, I, p. 1204.)

Carles (J.). — A propos de 10 cas de maladies infectieuses traités par sulfamides. (*J. de Méd. de Bordeaux et du S.-O.,* 1940, p. 321 et 353.)

Cambassédès, Boyer. — Prophylaxie moderne de la méningite cérébro-spinale. (*Paris Méd.,* 1943, p. 166.))

Carbenier (A.). — Contribution à l'étude des méningites à tétragènes. (*Th. Méd.,* Strasbourg, 1923.)

Carnerer (J.). — Traitement de la méningite épidémique par eubasium. (*Deut. Mediz. Woch.,* 1940, n° 35.)

Carrière, Huriez, Paris. — Méningite à streptocoques améliorée par une sulfamidothérapie massive, permettant le drainage ultérieur d'un volumineux abcès du lobe frontal droit. (*Soc. de Méd. du Nord,* 26 mars 1941.)

Castaigne (J.), Rivet (L.). — Méningite cérébro-spinale épidémique compliquée d'hémiplégie. Comparaison chez un même malade des effets thérapeutiques de l'électrargol et du sérum de Dopter. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1909, XXVII, p. 900.)

Cattan (R.), Fort (P.). — Méningite cérébro-spinale grave avec méningococcémie. Guérison par l'endoprotéinothérapie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1937, p. 122.)

Caussade (G.), Logre. — Méningite cérébro-spinale subaiguë à pneumocoque sans détermination pulmonaire et à point de départ vraisemblablement utérin. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1911, p. 649.)

Caussard, Niemanns (G.), Thomas, Kyriacopoulos. — Méningite suppurée à pneumocoques guérie par la sulfamidothérapie. (*Soc. de Méd. de Nancy,* 25 janvier 1939 ; — *Rev. Méd. de Nancy,* 1939, 153.)

Causse, Loiseau, Gisselbrecht. — Méningite purulente à streptocoque hémolytique, traitée exclusivement par un colorant azoïque. Guérison. (*Soc. de Laryng. Paris,* 7 juillet 1935 ; — *Ann. Oto-Lar.,* 1936, p. 194.)

Cautorne (G.). — Un cas de méningite à pneumobacille de Friedlander guéri par sulfamidothérapie. (*Soc. de Méd. Inf. de Bord.,* 15 janvier 1941 ; — *J. de Méd. Bord. et du S.-O.,* 1941, p. 576.)

Célice (J.). — Traitement de la méningite cérébro-spinale par le 693. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1940, p. 204.)

— Questions cliniques d'actualité concernant les sulfamides. (*Soc. de Path. Comp.,* 12 octobre 1943.)

Célice (J.), Rémilly (A.), Veloppe (Mlle). — Trois cas de méningites cérébro-spinales de l'enfant. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1940, p. 200.)

Célice (J.), Soalhat (J.). — Méningites à pneumocoques et traitement sulfamidé. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1939, p. 921.)

Chalier (J.), Guichard (A.). — De l'association du pneumocoque et du méningocoque dans les méningites cérébro-spinales. (*Progrès Méd.,* 1931, p. 2343.)

Chantemesse. — La méningite tuberculeuse de l'adulte. (*Th. Méd.,* Paris, 1883.)

Chavany (A.). — Le traitement des méningococcémies par l'endoprotéine méningococcique. (*Progrès Méd.,* 1929, p. 9.)

Chavany (A.), Arnaudet (A.), Gailhard (J.). — Méningite cérébro-spinale à M.A. traitée par la trypaflavine intra-rachidienne. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1929, p. 1056.)

Chaine, Florey (H.-W.). — (*Brit. Med. Bull.,* 1944, II, p. 199.)

Chain (E.), Duthie (E.-S.), Callow (D.). — Bactericidal and bacteriolytic action of penicillin and the staphylococcus. (*The Lancet,* 1945, I, p. 652.)

Chain (E.), Florey, Gardner. — (*The Lancet,* 1940, II, p. 226.)

Chain (E.), Florey (H.-W.), Jennings (M.-A.), Callow (D.). — An antibacterial substance produced by penicillium claviforme. (*Brit. J. of Exp. Path.,* 1942, 23, p. 202.)

Chevallier (A.), Vaille, Chassagne, Giraud (Mlle). — Les résultats de la pénicilline. Etude statistique. (*Presse Méd.,* 1946, p. 698.)

Chevrel (F.), Chevrel-Bodin (Mme), Dubois (Mlle). — Deux nouveaux cas de méningites à pseudo-méningocoques (*D. flavus* et *I.D. crassus*) guéris par le traitement sulfamidé. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1940, p. 672.)

Chiray (M.), Maschas (H.), Rouault de la Vigne (A.). — Deux cas de méningites à pneumocoques graves guéris par la sulfamidothérapie en dehors de la voie rachidienne. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1940, p. 291.)

Chouroff. — A propos de l'article sur les indications et accidents du 1162 F. (*Presse Méd.,* 1938, p. 710.)

Churchill (F.). — Treatment of meninogcoccie meningitis with the Flexner serum. (*J. of Am. Med. Ass.,* 1908, LI, p. 21.)

Claisse (P.), Abrami. — Un cas de méningite tuberculeuse terminée par la guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1905, p. 390.)

Clayton (E.), Lucas (C.). — H. streptococcal meningitis treated with Prontosil. Recovery. (*Brit. Med. J.*, 1937, I, p. 557.)

Comby (J.) — Action comparée des différents sérums anti-méningococciques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1909, XXVIII, p. 52.)

— Abcès de fixation. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 janvier 1926.)

Conte (M.). — La sulfamidothérapie en pratique médicale. Etat actuel de la question. (*Bull. Méd.*, 1946, p. 181.)

Convyt (C.), Tassowatz (B.), Wild (Ch.). — Méningite purulente septique à streptocoque hémolytique d'origine orbitaire. Traitement par la chirurgie, le sérum anti-streptococcique de Vincent, l'abcès de fixation et les transfusions sanguines. (*Acad. de Méd.*, 11 avril 1935 ; — *Bull. Acad. Méd.*, 1933, p. 570.)

Cooke (J.), Goldring (D.). — The concentration of penicillin in various body fluid during penicillin therapy. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1945, p. 80.)

Cordey (F.), Degand. — Un cas de méningite récidivante. Son traitement successif par les sulfamides et le sérum. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1941, p. 55.)

Coste (F.). — A propos du traitement des méningococcémies. (*Paris Méd.*, 1928, LXIX, p. 550.)

Coste (F.), Rivalier (E.), Layani (F.). — Nouveau cas de méningite gonococcique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, p. 1803.)

Courtois-Suffit, Garnier (G.). — A propos de deux cas de méningite cérébro-spinale traités par auto-vaccinothérapie après échec de la sérothérapie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, L, p. 1185.)

Courty (E.). — Principales caractéristiques sur les méningites à bacille de Pfeiffer. (*Thèse Médicale*, Toulouse, 1939.)

Craddock (A.). — Sulphanilamide in meningitis. (*Brit. Med. J.*, 1938, I, p. 1335.)

Crawford (T.), Fleming (A.). — Treatment of meningococcal meningitis with sulphanilamide. (*The Lancet*, 1938, I, p. 987.)

Cruchet (R.), Carles (F.), Gosset (Mlle). — Traitement de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides. (*J. de Méd. de Bord. et du S.-O.*, 1940, p. 373.)

Cune (Mac), Evans. — Interventricular penicillin in the treatment of staphylococcic meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1944, 125, p. 705.)

Cunningham (A.). — Pneumococcal meningitis treated by sulphanilamide and 693 M.B. (*The Lancet*, 1938, II, p. 1114.)

Curtillet. — Méningite à pneumocoques traitée par la pénicilline et guérie. (*Presse Médicale*, 1945, p. 625.)

Dabadie. — Contribution à l'étude du méningisme. (*Th. Méd.*, Montpellier, 1908.)

Damade (R.). — Traitement des méningites cérébro-spinales. (*J. de Méd. de Bord. et du S.-O.*, 1940, p. 343.)

Damez (M.), Rattier (G.). — Un cas de méningite à pneumocoques chez une enfant de sept mois guéris par le traitement sulfamidé. (*Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 18 avril 1939 ; — *Lyon Méd.*, 1939, CLXIII, p. 238.)

DARGEIN (G.), DORE (G.). — Méningite à entérocoques avec hypertension crânienne guérie après trépano-ponction. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1927, LI, p. 515.)

DARRE (H.), ALBOT, BORDET, LAFAILLE. — Chimiothérapie de la septicémie méningococcique par injection intra-veineuse de trypaflavine. (*Comptes Rendus de la Soc. de Biol.,* 1928, II, p. 1835.)

DAVIES. — Pfeiffer's bacillus meningitis response to chimiotherapy. (*The Lancet,* 1943, I, p. 353.)

DAWSON (M.-H.), HOBBY (G.-L.). — The clinical use of penicillin. (*J. of Am. Med. Ass.,* 1944, 124, p. 611.)

DEBRÉ (R.), JULIEN-MARIE, OMBREDANNE (M.), THIROLOIX (P.), GRENET (P.). — Traitement des méningites streptococciques par le paraaminophénylsulfamide. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1938, p. 1158.)

DEBRÉ (R.), MOZZICONACCI, HERZOG (Mme) et MONOD-BROCA (Mme Cl.). — Expérience de six mois de traitement par la pénicilline des maladies infectieuses des enfants. (*Bull. Acad. de Méd.,* 1945, p. 590.)

DEBRÉ (R.), ODIER-DOLLFUSS (Mme), BARRÉ (Mme). — Expérience d'un an de pénicillinothérapie dans le service de la chaire de clinique des Enfants-Malades. (*Congrès de la Pénicilline de Paris,* avril 1946, Masson éd. — sous presse.)

DECOURT (J.), MARTIN (R.), HERRAULT, PANTHIER. — Méningite à méningocoque compliquée de septicémie à méningocoques. Guérison de la méningite par une dose faible de sulfamides. Nécessité de fortes doses de sulfamides pour guérir la septicémie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1939, p. 339.)

DECOURT (J.), SOULLARD (J.), CHATEAU (R.). — Méningite à bacille pyocyanique. Traitement par sulfaméthyldiazine. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1945, p. 90.)

DEMOLE, RUSSBACH. — Méningonéphrite. (*Soc. Méd. Genève,* 19 janvier 1939 ; — *Rev. Méd. Suisse Romande,* 1939, p. 318.)

DENOYELLE. — Méningite aiguë à pneumocoque primitive. Guérison rapide par les sulfamides. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1940, p. 74.)

DEREUX (J.). — Méningite à pneumocoque. Traitement par 1162 F. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1939, p. 155.)

DERRIEY. — Contribution à l'étude de la méningite cérébro-spinale ; diagnostic précoce. Sérothérapie. (*Th. Méd.,* Paris, 1916-1917.)

DEVERNOIX. — Pronostic et traitement des méningites septiques otogènes par le 1162 F. (*Th. Méd.,* Paris, 1938.)

DIETEL, KAISER. — (*J. of Am. Med. Ass.,* 24 août 1940.)

DOMAGK (G.). — Ein beitrag zur chemotherapie der infektionnen. (*Deut. Mediz. Woch.,* 1935, n° 7, p. 250.)

DOPTER (Ch.). — Méningite cérébro-spinale guérie par injection intra-rachidienne de collargol. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1906, p. 968.)

— Le diagnostic bactériologique de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1908, XXVI, p. 785.)

— Sur la coagulation du méningocoque et du gonocoque. (*Comptes Rendus des Séances et Mém. Soc. de Biol.,* 1908, LXV, p. 215.)

— Action anti-endotoxique du sérum anti-méningococcique préparé par inoculation intra-veineuse de cultures vivantes de méningocoques. (*Comptes Rendus des Séances et Mém. de la Soc. de Biol.*, 1909, LXVI, 772.)

— La sérothérapie anti-méningococcique dans 196 cas de méningites cérébro-spinales épidémiques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1909, XXVIII. p. 39.)

— La sérothérapie anti-méningococcique. (*Ann. Inst. Past.*, 1910, p. 96.)

— Diagnostic et traitement de la méningite cérébro-spinale. 1918.

— La thérapeutique des infections méningococciques. (*Cong. Franç de Méd de Bord.*, 1923, p. 67.)

— Le traitement de la méningite cérébro-spinale. 1936.

Duchesne. — (*Th. Méd.*, Lyon, 1897.)

Duchosal. — De la méningite aiguë chez l'enfant. (*Th. Méd.*, Paris, 1846.)

Dujarric de la Rivière. — Méningites à pseudo-méningocoques et à para-méningocoques. (*Th. Méd.*, Paris, 1912-1913.)

Dunn (Ch.). — The serum treatment of epidemic cerebro-spinal meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1908, LI, p. 15.)

Dupré. — Les méningites. 1894.

Durel (F.). — Questions biologiques d'actualité concernant la sulfamidothérapie. (*Soc. de Path. Comp.*, 12 octobre 1943.)

Duvolon. — Méningite à colibacilles. (*Th. Méd.*, Paris, 1941.)

Ebert. — Deux cas d'inflammation des fosses nasales et des cavités accessoires avec méningite purulente terminés par la guérison. (*Prog. Méd.*, 1946, p. 185.)

Ecker (A.-D.). — Urea and sulphonamides treatment of bact. Coli meningitis. (*The Lancet*, 1945, I, p. 176.)

Eldahl (A.). — Intrathecal sulphanilamide in meningococcal meningitis. (*The Lancet*, 1938, I, p. 712.)

Emile-Weill, Duchon (P.), Bertrand. — Méningite primitive à gonocoques, traitée par un autolysat vaccin. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1931, p. 1799.)

Emmerich. — (*Arch. für Hygiene*, 1887, 6 ,p. 422.)

Eschbach. — Le jaune d'acridine dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. (*Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1936, p. 1.364.)

— Traitement sérum-sulfamide des méningites cérébro-spinales à méningocoques. (*Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1940, 6.346.)

Etienne (G.), Grosjean (A.). — Méningite cérébro-spinale et septicémie staphylococciques. (*Progrès Médical*, 1916, p. 129.)

Evans (A.). — The treatment of intracranial infections with penicillin. (*P. of Am. Med. Ass.*, 1944, 124, p. 641.)

Evans (G.), Gaisford (F.). — Treatment of pneumonie. (*The Lancet*, 1938, II, p. 14.)

Fabre (A.). — Sulfamides, antisulfamides, sulfamido-résistances. (*Prog. Méd.*, 1945, p. 328.)

Feld (M.), Barre (Y.), Sureau (B.). — Un cas de méningite subaiguë à streptocoques guérie par la pénicilline. (*Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1944, p. 373.)

Feuille (E.). — Etude sur le mécanisme de l'action bienfaisante des abcès de fixation. (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 5 février 1926.)

Fiessinger (N.). — La méningite cérébro-spinale et son traitement par les sulfamides. (*J. des Prat.*, 1941, p. 257.)

Fillatre. — Traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par les sulfamides. (*Th. Méd.*, Paris, 1939.)

Finland (M.), Brown (J.-W.), Rauh (A.-E.). — Treatment of pneumococcic meningitis. (*The New-Engl. J. of Med.*, 1938, 218, p. 1.033.)

Finland (M.), Peterson, Goodwin. — (*Ann. Inter. Med.*, 1942, 17, p. 720.)

Fitch. — (*Arch. Pediatrie*, février 1940.)

Fleming (A.). — On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference, thier use in the isolation of B. influenzae. (*Brit. J. of Exp. Path.*, 1929, 10, p. 226.)

— The antibacterial action in vitro of 693 on pneumococci and streptococci. (*The Lancet*, 1938, II, p. 74.)

— Penicillin. Its practical application. Butterworth and C° (Publishers), London, 1946.)

Fleming (A.), Young (Y.), Suchet (J.), Rowe (A.). — Penicillin content of blood serum after various doses of penicillin by various routes. (*The Lancet*, 1944, II, p. 621.)

Flexner (S.). — The results of the serum treatment in epidemic meningitis.

— Experimental cerebrospinal meningitis and its serum treatment. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1906, XLVII, n° 8, 25 août.)

— Serum treatment of cerebrospinal meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1908, L, p. 1.299.)

Flexner iS.), Jobling (J.). — An analysis of 400 cases of epidemic meningitis treated with the antimeningitis serum. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1908, LI, p. 269.)

Flippin, Gefter, Domm, Clark. — (*Am. J. Med. Soc.*, 1943, 206, p. 216.)

Florey (H.), Jennings. — Some biological properties of highly purified penicillin. (*Brith. J. of Exp. Path.*, 1942, 23, p. 120.)

Follet (A.), Bourdinnière (J.). — Méningite cérébro-spinale à paraméningocoques. Sérothérapie antiméningococcique et antiparaméningococcique mort. (*Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1913, XXXV, p. 505.)

Forcacs (P.), Hutchinson (R.-I.), Rewell (R.-E.). — Penicillin sensitivity of haemophilus influenzae. Two sensitive pathogenic strains. (*The Lancet*, 1945, I, p. 785.)

Fothergill (D.). — Influenzae meningitis and its specific treatment. (*New-Engl. J. of Med.*, 1937, 216, p. 587.)

Fourmestraux (de). — Pénicillinothérapie. (*Conc. Méd.*, 1945, p. 1.009.)

Frazer (M.). — Recovery from streptococcal meningitis of protonsil. (*Brith. Med. J.*, 1937, I, p. 1.023.)

Freudenreich (de). — (*Ann. Inst. Past.*, 1888, II, p. 200.)

Friedmann, Deicher. — Uber die lenta-form der meningocokeninfektionnen. (*Deuts. Mediz. Wochen.*, 1926, n° 18, p. 733.)

Frindte. — Résultats du traitement par albucid dans la méningite épidémique, dans un cas de méningite par bacille influenzae. (*Mediz. Klin.*, 1940, n° 52.)

Fuller (A.). — Is 1162 F the active agent in prontosil therapy ?

Gallais. — Etats méningés en A.O.F. (*Med. Trop.* de sept. - oct. - déc. 1942.)

Gandy (Ch.), Boulanger-Pilet (G.). — Septicémie méningococcique à type pseudo-palustre sans réaction méningée. Sérothérapie I.V. Bactériothérapie. Guérison. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris, 1922, XLVI, p. 1.477.)

Gardner (A.), Chain (E.). — Proactinomycin A « bacteriostatic » produced by a species of proactinomyces. (*Brit. J. of Exp. Path.*, 1942, 23, p. 123.)

Gauthier. — Guérison et curabilité des méningites aiguës. (*T. Med., Lyon*, 1908-1909.)

Gehrt. — Behandlung der meningitis epidemica mit Uliron. (*Deuts. Mediz. Wochen.*, 1938, I, p. 409.)

Gennes (L. de), Cournot (L.). — La pénicilline. (*Presse Med.*, 1945, p. 121.)

Gennes (L. de), Mahoudeau, Chartrain, Basset. — Méningite à pneumocoques traitée par la méthyl-diazine. Rechute et guérison. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris, 1945, p. 25.)

Germain (A.), Gautron (G.). — Méningite cérébro-spinale guérie par la seule chimiothérapie sulfamidée. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp., Paris*, 1939, p. 103.)

— Méningite à pneumocoque guérie par le 1162 F. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp., Paris*, 1939, p. 1.344.)

Gernez (Ch.), Huriez (H.). — La méningite à bacille de Pfeiffer. (*Presse Med.*, 1940, p. 740.)

Gernez (Ch.), Rieux, Huriez (H.). — La sulfamidothérapie des méningites à streptocoques. (*Paris Méd.*, 1941, n° 27.)

Gilbert-Dreyfus, Zarachovitch (M.), Herrault (A.). — A propos d'un cas de septicémie à pneumobacille de Friedländer, guéri par traitement mixte pénicilline-sulfamide. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris, 1946, p. 513.)

Gilbert-Dreyfus, Zarachovitch, Herrault (A.), La Bignette. — Méningite post-abortum à pneumobacille de Freidländer. Etat préagonique. Guérison rapide par association pénicilline-sulfamides. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris, 1946, p. 511.)

Girard (L.). — Pénicilline. (*Bull. Med.*, 1945, p. 137.)

— A propos de la clitocybine et du traitement de la tuberculose. (*Bull. Med.*, 1945, p. 401.)

Giroir, Boquier, Charbonner-Montel. — Méningite à entérocoques post-rachi-anesthésique, sulfamido-résistante, guérie par la pénicilline. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris, 1945, p. 212.)

Gordon (M.), Woodcock, Zinnemann. — Meningitis due to Pittmann and no Pittmann strains of H. influenzae. (*Brit. Med. J.*, 1944, I, p. 779.)

GORDON (M.), ZINNEMANN. — The in vitro sensitivity of H. influenzae to penicillin. (*Brit. Med. J.*, 1945, II, p. 795.)

GOURNAY (J.-J.), MOLITOR (P.). — Sur le traitement de la méningite cérébro-spinale. (*Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1940, p. 163.)

GRATIA (A.), DATH (S.). — Propriétés bactériolytiques de certaines moisissures. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 1924, 91, p. 1.442.)

— Moisissures et microbes bactériophages.

— A propos de l'action bactériolytique du streptothrèse. (*Cpte Rend. Soc. Biol.*, 1925, 93, p. 451.)

— Propriétés bactériolytiques des streptothrèses. (*Cpte Rend. Soc. Biol.*, 1926, 94, p. 1.267.)

GRENET, MILHET, AUPINEL-TAVERNIER (Mme). — La méningite cérébro-spinale du nourrisson. (*Paris Méd.*, 1940, p. 599.)

GRIECO, COVE. — Sulfadiazine in meningococcic meningitis. (*Ann. of Intern. Med.*, 1944, 21, p. 194.)

GUIGNARD, CHARRIN. — (*Cpte Rend. Acad. Sc.*, avril 1889.)

GUILHON. — Précurseurs français de la pénicilline. (*Nouv. Litt.*, 7 février 1946.)

GUINON (L.), SIMON (G.). — Méningite cérébro-spinale à pneumobacilles. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris, XXX, p. 501, année 1910.)

HAGEMAN (P.), BLAKE. — Clinical experience with sulphanilamide in the treatment of Beta Heam. Streptococcic infections. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1938, 195, p. 163.)

HAGEMAN (P.), HARFORD (C.), SOBIN (S.), AHRENS (R.). — Sulfamerazine. (*J. Am. Med. Ass.*, 1943, 123, p. 325.)

HALL (W.), SPINK (W.). — Sulfamerazine. (*J. Am. Med. Ass.*, 1943, 123, p. 125.)

HALPHEN, MARTIN (R.), BIGNOTTI. — Méningite à streptocoques d'origine mastoïdienne, guérie par ingestion intra-rachidienne de sulfamides. (*Ann. O.R.L.*, 1938, n° 11, p. 1.033.)

HAMILTON (T.-R.), NEEF (T.-C.). — Influenzal meningitis with bacteriema treated with sulfapyridine. Recovery. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1933, 113, p. 1.123.)

HAMON, BOLZINGER. — Meningite à streptocoques hémolytiques, d'origine otitique traitée par le sérum de Vincent. (*Acad. de Med.*, 21 janvier 1936 ; *Bull. Acad. Med.*, 1936, p. 163.)

HAMPSON. — Continous ventricular drainage in cerebro-spinal fever. (*Guy's Hosp. Rep.*, 1935, LXXXV, p. 431, cité dans *The Lancet*, 1936, CCXXX, p .904.)

HARFORD, MARTIN, HAGEMAN (P.). — Treatment of staphylococcic pneumococcic, gonococcic and others infections with penicillin. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1945, 127, p. 253.)

HARRIES. — Cerebro-spinal fever 500 cas. (*Brit. Med. J.*, 1942, II, p. 423.)

HARVIER (P.), PERRAULT (M.). — Etat présent de la chimiothérapie anti-bactérienne par les produits sulfamidés. (*Paris Med.*, 1937, CV, p. 465.)

HEILMANN (D.-H.), HERREIL (W.-E.). — Comparative activity of penicillin and gramicid. (*J. Bact.*, 1942, 43, p. 12.)

HERRELL (R.). — The clinical use of penicillin. (*J. of Med. Ass.*, 1944, 124, 622.)

HELORET. — Essai sur la méningite à entérocoques et sur son traitement. (*Th. Med.*, Paris, 1946.)

HEWELL, MITCHELL. — The treatment of pneumococcic-meningitis with sulfamide. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1939, CXII, p. 1.033.)

HODES (H.-L.), GIMBAL (H.-S.), BURNETT (G.-W.). — Treatment of pneumococcic meningitis with sulfapyridine. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1939, CXIII, p. 1.614.)

HOPPE. — Zur behandlung der Meningitis epidemica in Kindersalter mit peroralen Prontosilgaben. (*Deuts. Mediz. Woch.*, 1939, p. 1.194.)

— Traitement de la méningite épidémique par eubasium et albucid. (*Deut. Mediz. Woch.*, 1941, n° 2.)

HORST, PAUL. — Traitement de la méningite purulente par Ulārion. (*Deuts. Mediz. Woch.*, 1940, n° 39.)

HUBERT (C.). — Traitement de méningites post-otitiques à streptocoques et à pneumococcus mucosus par le 1162 F. (*Presse Med.*, 1938, I, p. 771.)

HUGUENIN. — Diagnostic de la méningite cérébrale. (*Conc. Med.*, 1893, 26 août.)

HURIEZ (C.), PARIS. — Le traitement des méningites à pneumocoques par les sulfamides. (*Gaz. Med. des Hôp.*, 1941, n° 9-10, p. 85.)

HUTCHINS, DAVIES. — Penicillin treatment of pneumococcic meningitis in enfants. (*J. of Ped., St-Louis*, 1945, 27, p. 505.)

INTOSH (Mc R.), DRYSDALE (C.-F.). — Meningitis due to a penicillin and sulphonamide-sensitive Pittmann B. strain of H. influenzae. Recovery. (*Brit. Med. J.*, 1945, II, p. 796.)

JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LABRAQUE-BORDENAVE (Mme). — Le problème de la méningite herpétique. (*Presse Med.*, 1942, p. 145.)

JANBON (M.), COSTE (J.). — Méningite pneumococcique primitive à forme convulsive guérie après traitement sulfamidé. (*Soc. des Sc. Med. et Biol. de Montpellier et du Lang. Médit.*, 4 avril 1941 et *Presse Med.*, 1941, p. 774.)

JAUERNECK (A.), GUEFFROY (W.). — Prontosil Nachweis in Liquor. (*Klin. Woch.*, 1937, p. 1.544.)

JEWESBURY. — The use of sulphonamide in the treatment of meningococcal meningitis. (*The Lancet*, 1938, I, p. 1.262.)

JUBB (A.-A.). — Chemotherapy and serotherapy in cerebro-spinale meningitis. 3.206 cas. (*Brit. Med. J.*, 1943, I, p. 501.)

JONES (H.-W.-H.). — Influenzae meningitis. (*The Brit. Med. J.*, 1937, II, p. 797.)

JOCHMANN. — Versuche zur sero-diagnostic und Sero-therapie der epidemichen Genickstarre. (*Deuts. Mediz. Wochens.*, 1906, n° 20, p. 788.)

KEE (C.-M. Mc), RAKE (G.). — (*J. Bact.*, 1942, 43, p. 645.)

KEEFER (C.), BLAKE (F.), LOCKWOOD (J.), LONG. — Streptomycin in infections. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1946, 132, pp. 4-70.)

KEEFER, BLACK (F.), MARCHAL (F.), LOCKWOOD (J.), WOOD (W.). — Penicillin in the treatment of infections. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1943, 122, p. 1.217.)

KLEE, ROMER. — Prontosil bei Streptokokkenerkrankungen. (*Deuts. Med. Woch.*, 1935, n° 7, p. 253.)

KIRCHNER. — Nouvelles données sur le traitement de la méningite par l'albucid. (*Deuts. Mediz. Wochens.*, 1940, n° 25.)

KNIGHTS (P.). — Meningococcal meningitis complicated by streptococcus haemoliticus infection; recovery. (*Brit. Med. J.*, 1937, p. 1.256.)

KOCH. — Chimiothérapie de la méningite épidémique. (*Deuts. Mediz. Wochens.*, 1940, n° 31.)

KOOLE, WASSERMANN. — Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningokokkenserums. (*Deuts. Mediz. Wochens.*, 1906, n° 16.)

LADD (W.). — Serum treatment of epidemic cerebrospinal meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1908, LI, p. 1.315.)

LAIGNEL-LAVASTINE, BERNAL. — Guérison d'un cas de méningite otitique purulente à pneumocoques. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris, 1929, p. 1.283.)

LALLEMAND-POLLET. — Deux cas de méningites à streptocoques actuellement guéris. Rubiazol. Sérum de Vincent. (*Soc. de Laryng.*, 27 avril 1936. *Ann. Oto-Laryng.*, 1936, p .918.)

LAMAR (B.-V.). — Chemo-immunological studies on localized infections. (*The J. of Exp. Med.*, 1912, XVI, p. 581.)

LAMM, SCHULMANN. — Méningites à H. influenzae. (*J. of Pediatrie* St-Louis, 1944, 24, p. 408.)

LAMY (Mlle M.-L.), JAMMET, PALEY (P.-Y.). — Sur la méningite à bacterium coli. A propos d'un cas observé chez un nourrisson de deux mois. (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris, 1946 ,p. 108.)

LANGERON (L.), LARCHER (R.). — Méningite à entérocoque traitée avec succès par l'injection intra-rachidienne de sérum d'un vacciné. (*Soc. Med. Hôp.*, Paris, 30 mai 1930.)

LANGERON (L.), PAGET (M.), LEGRAND (J.), MICHAUX (P.), VAN AGT (J.). — Méningite à pneumocoques, traumatique chez une malade porteuse d'un ostéum du sinus frontal. Plusieurs rechutes. Action des sulfamides, de la pénicilline et de l'exérèse de l'ostéome. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, p. 112.)

LARGET (M.). — Sérums, vaccins, sulfamides. (*Bull. Méd.*, 1944, p. 53.)

LATTO (C.). — Pneumococcal meningitie treated with Prontosil. (*Brit. Med. J.*, 1938, I, p. 566.)

LAUNAY, PASSA (J.), TÉMINE (P.). — Méningite à pneumocoques guérie par les sulfamides. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, p. 89.)

LAVERGNE (V. DE), ABEL. — Traitement des septicémies à méningocoques. (*Paris Méd.*, 1928, LXVII, p. 517.)

LEBON (J.), FAUGUÈRES. — Méningite cérébro-spinale avec blocage des espaces sous-arachnoïdiens. Guérison par pénicilline après sulfamidothérapie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, p. 184.)

LÉCHELLE (P.) ,THÉVENARD (A.), CHAROUSSET. — Méningite à streptocoques chez une adulte traitée et guérie par le 1162 F. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, p. 300.)

Lecocq, Chauchard, Mazone (Mlle). — Un test chronaximétrique rapide de la sensibilité des microbes et de quelques autres substances à la pénicilline et aux sulfamides. (*Acad. de Méd.*, 30 juillet 1946.)

Lelong (M.), Tréteau. — Les principes généraux de la sulfamidothérapie dans la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, p. 195.)

Le Mée, Salomon. — Méningite otogène traitée par des injections I.R. de rubiazol. (*Soc. de Laryng. des Hôp.*, 18 mai 1936 ; — *Ann. Otor.-Lar.*, 1936, p. 1049.)

Lemierre (A.). — A propos du traitement de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, p. 211.)

Lemierre (A.), Morin (M.), Durand (M.). — Endocardite aiguë méningococcique. Traitement par la pénicilline. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, p. 65.)

Lemoine, Gaehlinger. — Un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques traitée par les injections I.R. de sérum anti-diphtérique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, XXVIII, p. 2.)

Lepper, Sweet (K.), Dowling (H.). — The treatment of meningococcic infections with sulfadiazine and sulfamerazine. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1943, 123, p. 134.)

Lereboullet, Lelong (M.). — Discussion de la présentation de M. Weill-Hallé. (*Bull. et Mém. Soc. de Pédiatrie*, 1938, p. 103.)

Lesné (E.), Marquézy (R.-A.), Lambling. — Deux cas de méningococcémie prolongée à forme pseudo-palustre. Guérison. Abcès de fixation. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 juillet 1926.)

Lesné (E.), Ronget (P.). — Les sulfamides dans le traitement et la prophylaxie des méningites à méningocoques chez l'enfant. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, p. 214.)

Levaditi (C.). — La pénicilline.

— Propriétés biologiques de la coryllophiline. (*Acad. Méd.*, 21 mars 1944.)

— La mycothérapie des infections microbiennes. (*Presse Méd.*, 1944, p. 129.)

— Mode d'action de la pénicilline. (*Presse Méd.*, 1945, p. 69.)

Levaditi (C.), Vaisman (M.). — Action curative du chlorhydrate de 4'sulfamido-2-4-diaminobenzène et de quelques similaires dans les streptococcies expérimentales. (*Comptes Rendus Soc. de Biol.*, 1935, II, p. 946.)

— Mécanisme de l'action curatrice de la pénicilline. (*Bull. de l'Acad. Méd.*, 1944, p. 695.)

Levaditi (C.), Peneau (H.), Pérault (R.), Noury (H.), Degos (R.). — Propriétés biologiques de la coryllophiline. (*Bull. Acad. Méd.*, 1944, p. 192.)

Letulle, Lemierre (A.). — Méningite cérébro-spinale à rechutes. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1905, p. 215.)

Lévy (L.). — Contribution à l'étude du traitement des méningites par les sulfamides. (*Th. Méd.*, Paris, 1939.)

Lionel, Whitby (L.). — Chemotherapy of pneumococcal and others infections with 2 p-aminobenzenesulphonamide-pyridine. (*The Lancet*, 1938, I, p. 1210.)

LITCHFIELD. — Traitement de la méningite à pneumocoque par un sérum anti-pneumococcique spécifique. (*J. of Am. Med. Ass.*, 10 mai 1919.)

LOEPER (M.). — Sulfamidothérapie.

LOEPER (M.), CHASSAGNE, BLANC. — Méningite cérébro-spinale pneumococcique à rechute traitée par hautes doses de sulfamides. Anurie transitoire. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1942, p. 327.)

LONG (P.-H.), BLISS (E.-A.). — Para-amino-benzene-sulfonamide and its derivates. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1937, 108, p. 32.)

LORTAT-JACOB. — Vaccinothérapie dans les méningites aiguës consécutives aux otites. (*Progrès Médical*, 1921, p. 215.)

LORTAT-JACOB, GRIVOT. — Deux cas de méningites généralisées à staphylocoques. Utilité des vaccinations staphylococciques associées à la trépanation et aux rachicenthèses. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1920, XLIV, p. 1555.)

LUTON. — Endoprotéinothérapie dans méningite cérébro-spinale. (*Th. Méd.*, Paris, 1926.)

LYONS (C.). — Penicillin therapy of surgical infections in the U.S. Army. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1943, 123, p. 1007.)

MACKENZIE. — Clinical remarks on a case of cerebro-spinal meningitis or spatted fever treated by lumbar ponction and vaccine injections ; with recovery. (*Brit. Med. J.*, 1907, I, p. 1407.)

MADSEN, ROBERTS. — Sulphapyridine and soluseptazine in meningitis due to Pfeiffer bacillus. Recovery. (*The Brit. Med. J.*, 1939, II, p. 1041.)

MARQUÉZY (P.-A.), CANIVET, HARTMANN. — Cité dans *Congrès Pédiatrie*, Lyon, 1947 (sous presse).

MARQUÉZY (R.-A.), LAUNAY (C.), MAGE (Mlle). — Deux cas de guérisons de méningites cérébro-spinales à méningocoques traitées exclusivement par le 1162 F. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, p. 1459.)

MARSHALL, EMERSON, CUTTING (W.-C.). — 1162 F ,absorption and excretion, method of determination in urine and blood. (*J. of Am. Med.*, 1937, 108, p. 953.)

MARTIN (R.). — Conduite du traitement des méningites purulentes par le 1162 F. (*Paris Méd.*, 1938, CIX, p. 347.)

— Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le 1162 F. Intérêt des injections du produit par voie rachidienne et du dosage du sulfamide dans le L.C.R. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, p. 1175.)

— Discussion de la présentation de M. TIXIER. (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, 1938, 36, p. 118.)

MARTIN (R.), AUBIN (A.), KLEIN (M.), BOUQUET (F.), SUREAU (B.). — Rhinorrhée cérébro-spinale congénitale chez un enfant ayant présenté deux méningites à pneumocoques. Intervention chirurgicale. Guérison. (*Soc. de Péd.*, 20 juin 1944.)

MARTIN (R.), BIGNOTTI (G.), JAMES, GUIARD. — Le traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par le 1162 F. (*Arch. de Méd. des Enfants*, 1939, 42, n° 6.)

MARTIN (R.), DELAUNAY (A.). — Méningite purulente primitive à streptocoque hémolytique guérie par le 1162 F. (*Bull. Soc. Péd.*, 1937, p. 382.)

— Action du 1162 F des méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques. (*Presse Médicale*, 1937, p. 1406.)

— Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le 1162 F. (*Ann. Méd.-Chir.*, 1938, p. 86.)

— Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre. (*Ann. Méd.-Chir.*, 1938, p. 105.)

MARTIN (R.), NITTI (F.), SUREAU (B.), BERROD (J.). — Pénicilline.

MARTIN (R.), PANTHIER, NOUAILLE, HAMOND. — Discussion sur l'intérêt des injections de sulfamides par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes. (*Presse Méd.*, 1940, n°s 10-11.)

MARTIN (R.), ROUX (M.), BOURCART (Mlle N.). — Méningites à bacilles de Pfeiffer et sulfamidothérapie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1941, p. 491.)

MARTIN (R.), SICARD (P.), BOURCART (Mlle N.). — Quelques remarques sur 19 cas de méningites c.-sp. traitées récemment par les sulfamides. Intérêt capital du dosage du sulfamide dans le L.C.R. et le sang. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, p. 180.)

MARTIN (R.), SUREAU (B.). — La pénicilline et ses applications thérapeutiques. (*Paris Méd.*, 1944, p. 115.)

— Pronostic et traitement des méningites à pneumocoques par sulfamides. (*Paris Méd.*, 1943, p. 269.)

MARTIN (R.), SUREAU (B.), BOURCART (Mlle N.), BABOUOT (P.). — Guérison d'une méningite à pneumocoques par sulfapyrimidine après échec des traitements sulfamidés habituels. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1943, p. 392.)

MARTIN (R.), SUREAU (B.), MILLET (A.). — (*Congrès de Pédiatrie*, Lyon, 1947 — sous presse.)

— (*Congrès de la Pénicilline*, Paris, 1946, Masson édit.)

MARTIN (R.), SUREAU (B.), VITTOZ (A.). — Un cas de méningite à pneumocoque sulfamido-résistante, traitée par la pénicilline. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1944, p. 117.)

MASPETIOL. — La pénicilline en O.R.L. d'après les travaux américains. (*Gaz. Méd.*, 1934, p. 465.)

MATTÉI (Ch.), RECORDIER. — Un an de pénicillinothérapie à Marseille. (*Bull. Acad. Méd.*, 1946, 130, p. 225.)

MATTÉI (Ch.), PAILLAS (J.-E.), TRISTANI (M.), BOURDONCLE (Mlle). — Méningite à pneumocoques consécutive à une fracture sinuso-ethmoïdale. Amélioration puis rechute rapide après pénicilline. Guérison par fermeture de la brèche ostéo-méningée et nouveau traitement pénicilliné. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, p. 164.)

MAURIAC (P.). — Méditations sur les remèdes défunts. (*Conc. Méd.*, 1946, p. 41.)

MAURIAC (P.), SARIE (R.), LOIROL (P.), GOSSET. — Méningite cérébro-spinale à bacille de Pfeiffer. Inefficacité de la sulfamidothérapie. (*Soc. de Méd. et de Chir. de Bord.*, janvier 1942.)

MAY (Et.), PRUNET (E.), DELAUNAY (A.), GÉNÉVRIER. — Méningite à pneumocoques avec évolution mortelle retardée après traitement sulfamidé. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, p. 159.)

MEADS, HARRIS, SAWYER, FINLAND. — Treatment of meningococcic meningitis with penicillin. (*New Engl. J. of Med.*, 1944, 231, p. 509.)

MÉNÉTRIER, BERTRAND-FONTAINE (Mme). — Sur un cas de méningite suppurée à pneumobacille de Friedlander à évolution suraiguë. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, XLVIII, p. 114.)

MÉNÉTRIER, BRODIN. — Méningite à paraméningocoques chez un nourrisson. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1912, XXXIII, p. 777.)

MÉNÉTRIER, MALLET. — Méningite cérébro-spinale à méningocoque. Traitement par les injections intra-rachidiennes de collargol. Mort. Etude histologique des lésions de la méningite et de l'action du collargol. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris*, 1908, XXVI, p. 742.)

MERLE. — Septicémie méningococcique accompagnée de méningite, purpura, arthrites, iridocyclite. Succès incomplet de la sérothérapie. Guérison par l'emploi d'un auto-vaccin. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1925, XLIX, p. 1004.)

MERTINS (P.-S.), MERTINS. — (*Arch. Otolaryng.*, Chicago, 1937, 25, p. 657.)

MÉRY, GIRARD. — Méningite cérébro-spinale et bactériothérapie. (*Acad. de Méd.*, 11 novembre 1919.)

MÉRY, SALIN, WILBORTS. — Un cas de méningite à paraméningocoques, traitée et guérie par le sérum anti-paraméningococcique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1913, XXXV, p. 411.)

MEUNIER. — Deux cas de méningites à staphylocoques d'apparence primitive. (*Le Scalpel*, 1941, n° 22.)

MEYER. — (*Ann. Intern. Méd.*, 1945, 22, p. 543.)

MEYER, ROHM (J.). — Meningitis durch *Bact. enteridis* Gaertner. (*Deut. Mediz. Woch.*, 1940, p. 1193.)

MICHON (P.), ROUSSEAUX (R.), VÉRAIN (M.). — Méningite prolongée à pneumocoques. Sulfamidothérapie intensive par 2032 R.P. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1944, p. 222.)

MILLER, BARBER. — An epidemic of cerebro-spinal meningitis and the succesfull use of Flexner antiserum. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1908, L, p. 1975.)

MIPPI. — La méningite à pneumobacille de Friedlander chez l'enfant. (*Th. Méd.*, Paris, 1938.)

MOIR. — Sulpyridine in Pfeiffer's bacillus meningitis. (*The Lancet*, 1943, I, p. 553.)

MOIX. — Etude sur les méningites à staphylocoques. (*Th. Méd.*, Strasbourg, 1942.)

MOLLARET. — A propos de 3 cas de méningites cérébro-spinales avec coma d'emblée. (*Presse Méd.*, 1941, p. 623.)

MONDON (H.), ANDRÉ (J.-L.), BLEIN (J.-J.). — Méningite à pneumocoque guérie par les sulfamides. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1942, p. 302.)

MONIER-VINARD, CHABANIER, PERRAULT. — Méningite cérébro-spinale précédée d'une éruption herpétiforme généralisée. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, p. 1391.)

MONTALANT. — Le signe de la fontanelle dans les méningites aiguës non tuberculeuses du nourrisson. (*Th. Méd.*, Paris, 1941.)

Moret. — La vaccinothérapie des méningites cérébro-spinales par l'endoprotéine méningococcique, en particulier chez l'enfant. (*Th. Méd.*, Paris, 1928.)

Morgenroth, Levy. — Chemotherapie der Pneumokokkeninfektionnen. (*Berl. Klin. Woch.*, 1911, p. 1560 et 1979.)

Morhange (J.). — Méningite à pneumocoque III traitée par sulfapyridine et sérum. Guérison après rechute. (*Ann. O.R.L.*, p. 480.)

Morton (T.), Ewing (V.), Ebsworth (J.). — Sulphanilamide therapy in meningococcal meningitis. (*Brit. Med. J.*, 1938, I, p. 1362.)

Moulonguet, Lemaitre. — Méningite otogène traitée par l'opération de W.O. et par l'ingestion de sulfamides. (*Soc. de Laryng. des Hôp.*, 16 mai 1938 ; — *Ann. Oto-Laryng.*, 1938, p. 1103.)

Moulonguet, Lemoine (J.). — Un cas de méningite purulente à pneumocoque traitée et guérie par le 693. (*Soc. de Laryng. Hôp. Paris*, 27 février 1939 ; — *Ann. O.R.L.*, 1939, p. 497.)

Mouquin (M.), Plichet (A.), Beuvier (J.). — Méningite otogène aiguë à *Proteus vulgaris* guérie par 693. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, p. 1271.)

Mouriquand (G.), Sohier (R.), Dauvergne (M.), Martin, Néal. — Méningites à bacilles de Pfeiffer du nourrisson. (*Nourrisson*, 1945, p. 97.)

Muraz (G.), Chirle (H.), Quéguinier (A.). — Essais comparés (sérum, corps azoïques, sulfanilamides) dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. (*Presse Méd.*, 1938, p. 1111.)

Naffzinger (H.), Warmer (A.), Stern (W.), Feulon (R.). — Penicillin in infections involving the central nervous system. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1946, 131, p. 1183.)

Neal (J.-B.), Appelbaum (A.). — Experience with sulphanilamide in meningitis. (*J. of Am. Med. Sc.*, 1928, 195, p. 175.)

Netter (A.). — Méningite cérébro-spinale.

— De la méningite due au pneumocoque (avec ou sans pneumonie). (*Arch. Génér. de Méd.*, 1887, I, p. 257 et 434 ; II, p. 28.)

— Curabilité possible de la méningite cérébro-spinale suppurée et utilité dans son traitement des bains chauds et ponctions lombaires répétées. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 mai 1900.)

— Du collargol dans les méningites cérébro-spinales. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1907, p. 1251.)

— Emploi du sérum anti-méningococcique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1908, XXVI, p. 851.)

— Traitement de la méningite cérébro-spinale suppurée. Bains chauds prolongés. Ponctions lombaires répétées. Collargol. Efficacité du sérum anti-méningococcique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1908, XXVI, p. 762.)

— Inefficacité du sérum anti-diphtérique dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1909, XXVIII, p. 59.)

Netter (A.), Césari. — Méningite suppurée à pneumocoques consécutive à une otite compliquée de paralysie faciale. Guérison après abcès de fixation. Présence des antigènes du pneumocoques type II dans le pus de l'abcès. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris*, 1923, XLVII, p. 763.)

NETTER (A.), DEBRÉ. — Développement de l'épidémie de méningite cérébro-spinale à Paris et dans la banlieue. Cas nouveaux traités par le sérum anti-méningococcique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1909, XXVII, p. 383.)

— Soixante-sept cas de méningites cérébro-spinales traités par la sérothérapie anti-méningococcique dont 50 par le sérum de Flexner. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1909, XXVIII, p. 56.)

— Eruptions sériques après injections intra-rachidiennes de sérum anti-méningococcique. (*Comptes Rendus des Séances et Mém. Soc. Biol.,* 1909, LXVI, p. 975.)

NETTER (A.), SALANIÉ. — Apparition de pneumocoques dans le pus des méningites cérébro-spinales en cours de traitement. Explication de cet envahissement. Emploi prophylactique du sérum anti-pneumococcique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1917, XLI, p. 394.)

— Apparition de pneumocoques dans le L.C.R. des méningites à méningocoques. Observations nouvelles. Utilité des injections préventives de sérum anti-pneumococcique associées aux injections de sérum anti-méningococcique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1917, XLI, p. 789.)

NICAUD (P.). — Méningite pneumococcique à forme comateuse rapidement guérie par la sulfamidothérapie. (*Soc. Méd. Hôp. Paris,* 24 mars 1944.)

NICAUD (P.), LAFFITE (A.), BUHOT (S.). — Méningite à pneumocoque par les sulfamides. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1944, p. 144.)

NICAUDIE. — Données actuelles sur le traitement de la méningite cérébro-spinale. (*Th. Méd.,* Bordeaux, 1938-1939.)

NITTI (F.). — Un nouveau traitement des maladies infectieuses par un produit élaboré par des moisissures. La pénicilline. (*Prog. Méd.,* 1944, p. 10.)

NITTI (F.), BOVET. — Action du prontosil sur les infections streptococciques de la souris. (*Comptes Rendus Soc. Biol.,* 1935, II, p. 1277.)

NITTI (F.), FOSSAERT (J.), FAGUET (M.). — Recherches sur l'activité anti-staphylococcique et le mode d'action de la pénicilline. (*Ann. Inst. Past.,* 1944, 70, p. 80.)

NITTI (F.), SIMON. — Etat actuel de la chimiothérapie anti-streptococcique. (*Paris Méd.,* 1937, CIII, p. 516.)

NOBÉCOURT (P.). — Sérothérapie des méningites à méningocoques. (*J. des Prat.,* 8 août 1931.)

— Oto-mastoïdite aiguë, méningite séreuse aseptique puis purulente à pneumocoques. (*Presse Méd.,* 1941, p. 1071.)

NOBÉCOURT (P.), JURIE DES CARMIERS, TOURNIER. — La conduite de la sérothérapie de la méningite cérébro-spinale épidémique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1915, 39, p .734.)

NOBÉCOURT (P.), PEYRE. — Méningites à pneumocoques chez les soldats du front. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1917, XLI, p. 580.)

NORTH (E.), WILSON (H.), ANDERSON (G.). — Treatment of *H. influenzae* meningitis with sulfonamides in conjonction with *H. influenzae* type B rabbit antiserum. (*Med. J. of Australia,* 1946, I, p. 215 ; — cité dans *J.A.M.A.,* 1946, 131, p. 641.)

NOUAIL (P.). — Méningite à staphylocoques dorés guérie par le 2090 R.P. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1942, p. 142.)

Oettinger, Maloizel. — Septicémie streptococcique consécutive à une amygdalite phlegmoneuse avec méningite séro-purulente. Traitement par des injections intra-rachidiennes et intra-veineuses d'argent colloïdal. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1906, p. 201.)

Olivier, Anderson. — Treatment of meningococcic meningitis with sulfamerazine. (*Am. J. of Med. Sc.,* 1944, 208, p. 597.)

Ombredanne (M.), Thiroloix (P.). — Un cas de méningite otogène guérie par chimiothérapie. (*Soc. de Laryng. des Hôp.,* 16 mai 1938 ; — *Ann. Oto-Laryng.,* 1938, p. 1104.)

Paillard. — La protéinothérapie. (*Prog. Méd.,* 1920, p. 61.)

Paisseau (G.), Duchon. — Pneumonie d'un lobe pulmonaire anormal terminé par une méningite. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1923, XLVII, p. 819.)

Pasteur, Joubert. — Charbon et septicémie. (*Compte Rendu Acad. Sc.,* 1877, p. 101.)

Paul, Laurens. — Sur la curabilité de certaines méningites généralisées septiques d'origine otitique. De leur traitement. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1907, p. 1236.)

Pélicand. — Méningites aiguës en rapport avec l'état puerpéral. (*Th. Méd.,* Lyon, 1908-1909.)

Pernod. — Collargol et électrargol. Leur emploi dans la méningite cérébro-spinale. (*Th. Méd.,* Lyon, 1908-1909.)

Perrault. — Traitement de la méningite cérébro-spinale épidémique à méningocoques. (*Prog. Méd.,* 1941, n^{os} 3-4.)

Petit. — Le traitement des méningites par la pénicilline. (*Th. Méd.,* Paris, 1945.)

Philibert. — Un cas de méningite purulente à streptocoques par les ponctions lombaires répétées et l'injection de sérum équin anti-microbien. (*Prog. Méd.,* 1919, p. 437.)

Pilcher, Meacham. — (*J. of Am. Med. Ass.,* 1943, 123, p. 330.)

Pinard (M.), Maduro. — Un cas de méningite à streptocoque otogène post-opératoire guérie par le 1162 F. (*Ann. Oto-Laryng.,* 1938, p. 784.)

Piquet. — La pénicilline en O.R.L. (*Conc. Méd.,* 1946, p. 305.)

Piton. — Etude critique des cas de guérisons de méningtie tuberculeuse. (*Th. Méd.,* Paris, 1945.)

Poinso (R.), Guérin (J.), Martin (P.). — *Purpura fulminans* méningococcique associé à une méningite cérébro-spinale à méningocoques. Sulfamidothérapie intensive et sérothérapie. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1946, p. 273.)

Pongratz (R.). — Prontosil bei meningitis epidemica. (*Deut. Mediz. Woch.,* 1937, p. 1015.)

Poston, Upcurch, Booth. — Listerella meningitis. (*J. of Ped.,* 1937, II, p. 615.)

Proom (H.). — The therapeutic action of 1162 F in meningococcal infections. (*The Lancet,* 1937, I, p. 16.)

PRUVOST. — Les rechutes de la méningite cérébro-spinale. (*Th. Péd.*, Lille, 1923-1924.)

QUARRIE (Mac). — Report of cases treated with sulfanilamide. (*J. of Ped.*, 1937, II, p. 188.)

QUERY, DURHAM. — Pneumococcus type II meningitis treated with sulphanilamide and specific serum with recovery. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1938, CXI, p. 1373.)

RAMMELKAMP (C.-H.), KEEFER (C.-S.). — Penicillin ; its bacterial effects in whole blood and serum for hemolytic streptococcus and staphylococcus aureus. (*J. of Clin. Invest. Boston*, 1943, 22, p. 635 ; — cité dans *J.A.M.A.*, 1943, 123, p. 931.)

RAMON (G.), RICHOU (R.). — De l'antagonisme microbien en général et en particulier des propriétés antibiotiques et antidotiques des filtrats de cultures de *B. subtilis* et de *Penicillium notatum* à l'égard des bactéries pathogènes et des toxines microbiennes. Conséquences pratiques et théoriques. (*Prog. Méd.*, 1946, p. 309.)

RAMON (G.), LIÉGEOIS (M.), SOHIER (R.), ANJELEU (A.). — La méningococcie aux armées. (*Acad. de Méd.*, 17 mars 1942.)

RAMOND. — A propos du traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. (*Prog. Méd.*, 1916, p. 165.)

RAMOND (L.), RÉSIBOIS. — Deux cas de méningites cérébro-spinales à tétragènes. (*Prog. Méd.*, 1914-1915, p. 463.)

RAPPIN. — (*Gazette Méd. de Nantes*, 9 novembre 1912.)

RATHERY, BOLZINGER, DECOURT. — Considérations cliniques épidémiologiques et thérapeutiques concernant 61 cas de méningites cérébro-spinales. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1940, p. 544.)

REID (G.-C.), DYKE (S.-C.). — Pneumococcal meningitis treated by 693. Recovery. (*The Lancet*, 1938, II, p. 61.)

REILLY, COSTE. — Au sujet du traitement de quelques septicémies. (*Bull. Méd.*, 1929, p. 326.)

RELIQUET. — Mastoïdite. Méningite à streptocoques. Réflexions sur le traitement. (*Ann. Oto-Laryng.*, 1938, p. 256.)

REVOL (L.), PICARD (M.). — A propos d'un cas de méningite à pneumocoques guéri par les sulfamides. (*Lyon Méd.*, 1942, CLXVII, p. 263.)

RICHARD. — Un cas de méningite purulente à pneumocoques traitée par les sulfamides. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1941, p. 807.)

RICHET (Ch.). — Origines de la sérothérapie, son passé, son présent, son avenir. (*Bull. de l'Acad. Méd.*, 1932, CVIII, p. 1164.)

RILLIET, BARTHEZ. — Traité clinique pratique des maladies des enfants.

ROBERTSON (K.). — Cases of pneumococcal meningitis treated with 693. (*The Lancet*, 1938, II, p. 728.)

ROBINSON (G.-H.). — (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1943, 38, p. 100.)

ROCHE, CAUGHEY. — Infl. meningitis treated with 693. (*The Lancet*, 1939, II, p. 635.)

ROGE. — Contribution à l'étude du traitement de la méningite cérébro-spinale épidémique. Traitements adjuvants. (*Th. Méd.*, Montpellier, 1918-1919.)

ROLLET. — De la méningite cérébro-spinale et de l'encéphalo-méningite. 1844.

ROSENBERG (D.-H.), ARLING. — Penicillin in treatment of meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1944, 125, p. 1011.)

— Penicillin in the treatment of meningitis. (*U.S. Navy Bull.*, août 1944.)

ROSENBERG (D.-H.), SYLVESTER (J.-C.). — (*Science*, août 1944, p. 132.)

ROSENTHAL (S.-M.). — Méningite cérébro-spinale à *Meningococcus crassus*. Guérison après trente et une ponctions lombaires avec lavage chloro-citraté endo-rachidien. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1918, XLII, p. 521.)

ROUGET, VAIDIE. — Deux cas de méningites à germes associés. Guérison par le rubiazol. (*Ann. Oto-Laryng.*, 1936, p. 915.)

ROUX-MORIN (Mlle). — Traitement sulfamidé dans la méningite à bacille de Pfeiffer. (*Th. Méd.*, Paris, 1942.)

SABRAZES, PIÉCHAUD. — Essais d'isosérothérapie par ponction lombaire dans la méningite tuberculeuse. (*Gaz. Heb. Sc. Méd. Bord.*, 1919.)

SADUSK (J.-F.). — Observations on sulfanilamide therapy in pneumonia meningitis due to type III pneumococcus. (*The New Engl. J. of Med.*, 1938, 21, p. 787.)

SAKER. — Résultats du traitement de la méningite épidémique par Eubasium. (*Deut. Mediz. Woch.*, 1940, n° 38.)

— Die Behandlung der Meningitis Epidemica mit Sulphanilamide und Zusatstherapie. (*Ther. Gegenw.*, 1941, 82, p. 116.)

SAKO (W.), STEWART, FLLET. — Treatment of infl. meningitis with sulfadiazine. (*J. of Ped. Saint-Louis*, 1944, 25, p. 11.)

SALIBERT. — La méningite cérébro-spinale, épidémique à Rennes pendant l'hiver 1908-1909. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1909, XXVII, p. 933.)

SALIN-REILLY. — Méningite cérébro-spinale à forme cachectisante due au paraméningocoque, traitée et guérie par le sérum de Dopter. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1913, XXXV, p. 423.)

SAX. — Traitement des méningites aiguës purulentes par les sulfamides. (*Th. Méd.*, Paris, 1939.)

SCHREUS. — Chemotherapie des Erysipels und underer Infektionnen mit Prontosil. (*Deut. Mediz. Woch.*, 1935, p. 255.)

SCHWARTZ. — A propos d'une méningite colibacillaire accompagnée de troubles psychiques. (*Th. Méd.*, Paris, 1946.)

SCHWENTKER (F.-F.). — Abstracts of the discussion about observations of the mode of action of sulfonamide. (*J. of Am. Med. Ass.*, 109, p. 1527.)

SCHWENTKER (F.-F.), CLASON (P.-F.), MORGAN (V.-A.), LINSAY (F.-W.), LONG (P.-H.). — (*Bull. John's Hopk. Hosp.*, 1937, 60, p. 297.)

Schwentker (F.-F.), Gelman (S.), Long (P.-H.). — The treatment of meningococcis meningitis with sulfanilide. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1937, CVIII, p. 1407.)

Shalom (E.-S.). — Purulent meningitis. Use of hypertonic solutions in treatment. (*The Lancet*, 1945, II, p. 36.)

Sicard (A.). — Les injections sous-arachnoïdiennes et le L.C.R. (*Th. Méd.*, Paris, 1899-1900.)

Sidery, Lemaitre, Joung (Mlle de). — Méningite cérébro-spinale à pneumobacille de Friedlander. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1912, XXXIV, p. 258.)

Silverthone (N.). — Prevention treatment and end results of meningitis. (*Canad. Med. Ass. J.*, 1945, 52, p. 252.)

Simonnet. — Association sulfamido-pénicilline.

Singer. — Contribution au traitement de la méningite pneumococcique. (*Wiener Klin. Woch.*, 1940.)

Smith (H.-V.), Wilson, Hodes. — The treatment of infl. meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1946, 130, p. 331.)

Sorel. — Le traitement de la méningococcémie. (*Presse Méd.*, 1941, p. 1093.)

Sorel, Levrat, Géraud, Entalbert (Mme). — (*Soc. Méd. Chir.*, Toulouse, décembre 1945.)

Steinaurer. — Behandlung der Meningitis mit Prontosil. (*Wien. Klin. Woch.*, 1939, p. 846.)

Stenger. — Zur Chemotherapy der Meningitis Epidemica. (*Deut. Mediz. Woch.*, 1939, p. 973.)

Stévenin. — (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 janvier 1917.)

Stone, Truitt. — Etude clinique sur la méningite d'après 215 cas. (*Arch. of Intern. Med. Chicago*, 1919.)

Straker (A.). — Serological typing of meningococcal strains of *H. influenzae*. (*The Lancet*, 1945, I, p. 817.)

Sweet (K.), Dumoff-Stanley (E.), Dowling (H.), Lepper. — The treatment of pneumococcic meningitis with penicillin. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1945, 127, p. 263.)

Taccone. — La méningite tuberculeuse est-elle curable ? (*Medicina Ital.*, 1926, p. 625.)

Taillens. — (*Rev. Méd. Suisse Rom.*, 1939, p. 435.)

Teggart. — Infl. meningitis treatment with soluseptazine and lumbar-puncture recovery. (*Brit. Med.*, 1938, I, p. 1365.)

Teissier (P.). — Vingt-trois cas de méningites cérébro-spinales traitées par le sérum anti-méningococcique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1909, XXVII, p. 940.)

Telling, Olivier. — Case of massive pneumonia. (*Lancet*, 1938, I, p. 1391.)

Terrasse (J.), Mory. — La pénicillinothérapie. Affections à pneumocoques. (*Journ. Méd. Fr.*, 1946, XXXV, p. 182.)

Thomas. — Meningococcic meningitis and septicemia. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1943, CXXIII, p. 264.)

Tiffeneau (R.), Meyer (J.-J.). — Le traitement de la méningite cérébro-spinale par le 1162 F. (*Paris Méd.*, 1937, p. 215.)

Tixier (L.), Eck (M.), Grossiard. — Méningite cérébro-spinale à pneumocoque I gtérison par le sulfamide. (*Bull. Soc. Péd.*, 1938, XXXVI, p. 118.)

Tood (E.-W.). — Bacteriolytic action of penicillin. (*Lancet*, 1945, I, p. 74.)

Toomey, Kimball. — Meningitis caused by streptococcus hemolyticus and treated with sulfamides. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1939, 112, p. 2586.)

Tréfouel (J.), Nitti (F.), Bovet (O.), Tréfouel (Mme). — Activité du p.-amino-phénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. (*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 1935, III, p. 756.)

Trémolières. — Méningites cérébro-spinales aiguës et diplocoques en capsules. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1915, 39, p. 677.)

Tricot. — Infections humaines à pasteurellae. (*Bull .Méd.*, 1943, p. 105.)

Tripoli. — Treatment of bacterial meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*. 1936, p. 171.)

Turpin (R.), Chassagne (P.). — La pénicilline ; pharmacologie et thérapeutique. (*La Prat. Méd. Illustr.*, Doin édit., 1945.)

Turpin (R.), Chassagne (P.), Sénéchal, Pillet. — La pénicillinothérapie en pédiatrie. Observations du service de médecine infantile de l'hôpital Saint-Louis. (*Congrès de la Pénicilline de Paris*, avril 1946, Masson éd. — sous presse.)

Ungar (J.). — (*Nature*, London, 1943, 152, p. 245.)

Van Nieuwenhuysen. — Méningite à streptocoques d'origine otitique, traitée par sérum de Vincent et rubiazol. Guérison. (*Ann. Oto-Laryng.*, 1936, p. 923.)

Vansteenberghe, Grysez. — Contribution à l'étude du méningocoque. (*Ann. Inst. Past.*, 1906, p. 69.)

Vaquez, Digne. — Note sur un cas de méningite tuberculeuse terminée par la guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1905, p. 407.)

Varay. — La sulfadiazine et ses indications. (*Prog. Méd.*, 1946, p. 261.)

Vaudremer. — Méningites suppurées non tuberculeuses. (*Th. Méd.*. Paris, 1892-1893.)

— (*Ann. Inst. Past.*, 1910, 24, p. 189.)

Veillon, Martin (R.), Roux (E.). — Un nouveau cas de septicémie à méningocoques à type pseudo-palustre guéri par la chimiothérapie acridinique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1929, p. 1343.)

Verger. — Traitement des méningites à pneumocoques par les sulfamides. (*Th. Méd.*, Paris, 1942.)

Verne, Ménégaux, Durel. — Action des sulfamides sur les cultures de tissu. Rôle de l'oxydation dans leur action bactériostatique. (*Acad. de Méd.*, 4 mai 1943.)

VINCENT. — Infection méningée à tétragènes. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1908, XXVI, p. 513.)

VINCENT (H.). — Les résultats de la sérothérapie anti-streptococcique (sérum de H. Vincent) dans 136 cas de méningites à streptocoques. (*Acad. de Méd.*, 22 mai 1934.)

VITENSON, KONSTAMM. — Case of streptococcal meningitis treated with prontosil. (*The Lancet*, 1937, I, p. 870.)

WAGHELSTEIN. — Sulfanilide in the treatment of 106 patients with meningococcic infections. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1938, CXI, p. 2172.)

WARING, SMITH. — Combined penicillin and sulfonamides therapy in the treatment of pneumococcic meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1944, 126, p. 419.)

WATSON, WILLIAMS. — Infl. meningitis in a adult with recovery. (*The Lancet*, 1937, II, p. 1420.)

WEAWER. — Un cas de méningite aiguë à streptocoque. Guérison. (*J. of Am. Med. Ass.*, 10 mai 1919.)

WEILL-HALLÉ (B.), COCHÈME, LAUTMANN. — Meningite purulente à méningocoques chez un nourrisson de neuf mois. Guérison après sérothérapie et chimiothérapie associées. (*Bull. et Mém. Soc. de Péd.*, 1938, p. 103.)

WEILL-HALLÉ (B.), MEYER (J.), TIFFENEAU (H.). — Méningite cérébro-spinale à méningocoques chez un nourrisson. Guérison rapide après traitement par le 1162 F. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1937, p. 1255.)

WEINBERG, MELLON, SHIMM. — (*J. of Am. Med. Ass.*, 1937, 108, p. 1948.)

WHITBY (L.). — An experimental assesment of the therapeutic efficacy of amido-compounds. (*The Lancet*, 1937, I, p. 1517.)

— Chemiotherapy of bacterial infections. (*Lancet*, 1938, II, p. 1095.)

WHITE (W.-L.), MURPHY (F.-D.), LOCKWOOD (J.), FLIPPIN (H.-F.). — (*Am. J. of Med. Sc.*, juillet 1945, 210, p. 1.)

WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasique. (*Presse Méd.*, 1921, p. 117.)

WIDAL, RAMOND. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Infection intra-rachidienne de collargol. Guérison ? Etude comparative du L.C.R. avant et après l'injection. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1906, p. 953.)

WILLIEN (L.-J.). — Sulfanilamide therapy in meningococcic meningitis. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1938, II, p. 630.)

WINTERS, JAUNEY. — (*Amer. J. Dis. Child.*, 1943, 65, p. 702.)

WISNER. — Les sulfamides en O.R.L. (*Progrès Méd.*, 1946, p. 179.)

ZAGDOUN (Mme), ŒMISCHER (Mlle). — Méningite cérébro-spinale à méningocoques B chez un nourrisson de seize mois. Traitement par la seule chimiothérapie (1162 F). Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, p. 1571.)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

HISTORIQUE DU DIAGNOSTIC 13

THÉRAPEUTIQUE AVANT LA SÉROTHÉRAPIE 29

SÉROTHÉRAPIE 43

TRAITEMENTS ADJUVANTS 69

JUGEMENTS SUR LES TRAITEMENTS AYANT PRÉCÉDÉ LA SULFAMIDOTHÉRAPIE 79

LA SULFAMIDOTHÉRAPIE 83

Méningites à streptocoques 94
Méningites à méningocoques 101
Méningites à pneumocoques 114
Méningites à bacille de Pfeiffer 124
Autres méningites 131

LA PÉNICILLINE 135

Méningites à méningocoques 142
Méningites à pneumocoques 146
Méningites à streptocoques 152
Méningites à staphylocoques 153
Méningites à bacille de Pfeiffer 155
Autres méningites 157

CONCLUSIONS 159

BIBLIOGRAPHIE 163

R. FOULON, IMPRIMEUR, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]